

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNEE 1971

N°

77

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

Diplôme d'Etat

par

Claudine O F F E N S T A D T

née le 24 novembre 1944 à Paris

présentée et soutenue publiquement le : 1971

HYPOPARATHYROIDIE FAMILIALE CHEZ DEUX SOEURS.
CONTRIBUTION A L' ETUDE NOSOLOGIQUE DES HYPOPARATHYROIDIES

Président : M. H.E. BRISSAUD Professeur

ANNEE 1971

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

Diplôme d'Etat

par

Claudine O F F E N S T A D T

née le 24 novembre 1944 à Paris

présentée et soutenue publiquement le :

HYPOPARATHYROIDIE FAMILIALE CHEZ DEUX SOEURS .
CONTRIBUTION A L' ETUDE NOSOLOGIQUE DES HYPOPARATHYROIDIES

Président : M. H.E. BRISSAUD Professeur



UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT - ANTOINE

Professeurs titulaires

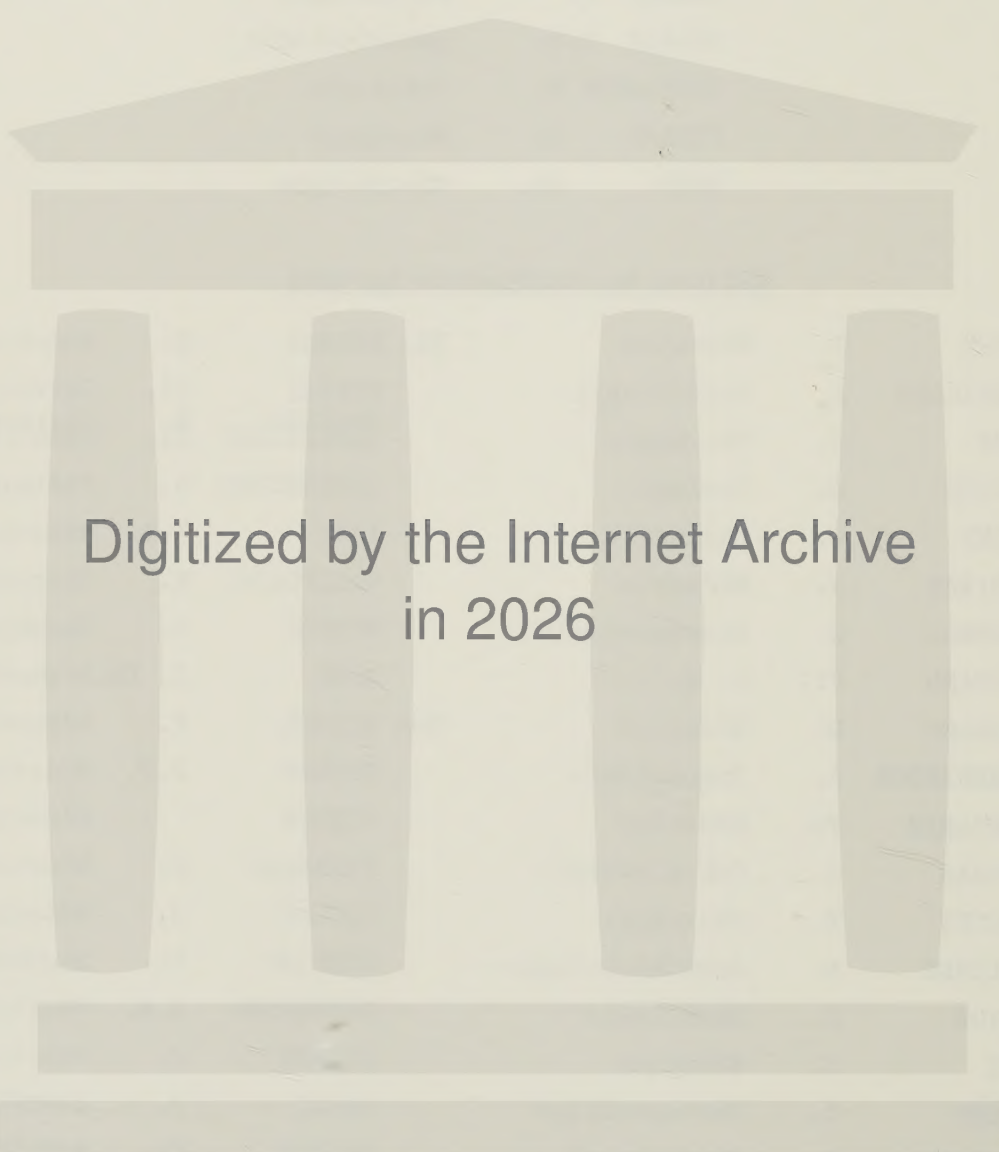
MM. ANDRE	R.	Hématologie
BRISAUD	H.	Pédiatrie
BROCCARD	R.	Médecine
BUGNARD	L.	Biophysique
CAROLI	J.	Médecine
CERBONNET	G.	Chirurgie
CHERIGIE	ED.	Radiologie
CHIGOT	P.L.	Chirurgie infantile
CONTE	M.	Médecine
DAGUET	L.	Bactériologie
DEBRAY	J.	Médecine
FLABEAU	F.	Chirurgie
GERBEAUX	J.	Thérapeutique
GOSSET	J.	Chirurgie
HUGELIN	A.	Physiologie
LAPLANE	R.	Pédiatrie
LELORIER	G.	Obstétrique
LOEPER	J.	Médecine expérimentale-Immunologie
LOYGUE	J.	Chirurgie
MAROIS	M.	Histologie
MERGER	R.	Obstétrique
MIIHAUD	G.	Biophysique
NICK	J.	Neurologie
ORCEL	L.	Anatomie Pathologique
PERRAULT	M.	Médecine
POLONOVSKI C.		Pédiatrie
POLONOVSKI J.		Biochimie
RICHET	G.	Néphrologie
WOLFROMM	R.	Médecine.

Professeurs sans chaire

MM. BRICOUT	Bactériologie, Virologie
CHALUT J.	Radiologie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie
DUHAMEL G.	Hématologie
GIRARD F.	Physiologie
GOLVAN Y.J.	Parasitologie
LESTRADET H.	Pédiatrie
PICARD J.	Biochimie
ROUX Ch.	Embryologie

Maîtres de conférences Agrégés

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. HERMAN D.	Médecine
ARDAILLOU A.	Physiologie	HUGUET Cl.	Chirurgie
BAUX S.	Chirurgie	HUGUIER M.	Chirurgie
BITKER M.	Urologie	JACQUILLAT Cl.	Hématologie
BOUËY G.	Chirurgie	LASFARGUES G.	Pédiatrie
CATINAT J.	Médecine	LEVY V.G.	Médecine
CHEYMOL G.	Pharmacologie	MALAFOSSE M.	Chirurgie
CHOUARD Cl.	O. R. L.	MENSCH B.	Biophysique
CLOAREC M.	Médecine	MERY J.	Ph.Néphrologie
Mme COMBRISSEON A.	Immunologie	Mme MIGNON F.	Néphrologie
CONTAMIN Fr.	Médecine	OPOLON J.P.	Médecine
COSCAS G.	Ophthalmologie	PIERON	Médecine
DAUTRY P.	Chirurgie	PISSARRO B.	Médecine Préventive
DELIGNE P.	Anesthésiologie	POULET J.	Médecine
DOYON D.	Radiologie	RAMPINI Cl.	Biochimie
DRY J.	Médecine	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
FOUET P.	Thérapeutique	ROLAND J.	Ana-Path.
GAUTIER H.	Physiologie	SALAT J.	Obstétrique
GRUNER	Chirurgie infantile	SALMON Ch.	Hématologie
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	SANTARELLI J.	Obstétrique
GUIRAUDON G.	Anatomie	WARGON S.	Médecine exp.
PAQUELIN	O. R. L.	WEINMANN S.	Biochimie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556001_0017

Enseignants Associés

M.C.A. Associé- M. ELIAKIS Em. Médecine Légale

Enseignants Contractuels

M. KIRSCH Francis Physiologie Biochimique

A Monsieur le Professeur H.E. BRISSAUD

Témoignage de reconnaissance et de respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur G. REPESSE

avec toute ma déférente gratitude pour l'aide qu'il m'a
apportée.

A Monsieur le Docteur H. BOISSIERE

à qui je resterai toujours reconnaissante de l'accueil
reçu dans son service.

A Monsieur le Professeur R. BOUCHARD

en remerciement de la bienveillance qu'il m'a témoignée
et de son enseignement.

A Monsieur le Professeur R. TRICOT

à qui je dois mon initiation à la cardiologie.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur J. VOISIN

Monsieur le Professeur G. LAURENCE

Monsieur le Professeur R. KUSS

Monsieur le Docteur R.A. SCHWOB

A la mémoire du Docteur J. RAYNAUD

A Madame le Docteur M. SEBAOUN

A Monsieur le Docteur P.E. VALERE

A Monsieur le Docteur P. MASSE

qui m'ont beaucoup appris.

MEIS ET AMICIS

I N T R O D U C T I O N

A partir des observations de deux soeurs atteintes d'hypoparathyroïdie, nous avons cherché à situer les hypoparathyroïdies familiales parmi les hypoparathyroïdies de l'enfance et à reprendre le problème du classement de celles-ci.

Nous nous sommes particulièrement attachée à l'étude des hypoparathyroïdies idiopathiques vraies et de leurs associations morbides. Les hypoparathyroïdies chirurgicales n'ont pas été envisagées et l'hypoparathyroïdie transitoire néo-natale n'a été évoquée qu'occasionnellement.

En revanche, nous nous sommes proposé de montrer comment comprendre aujourd'hui les rapports de l'hypoparathyroïdie et de la pseudo-hypoparathyroïdie et de discuter l'individualité de la pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie.

CHAPITRE I

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION I

Mireille B, deuxième de 4 filles, est née le 21/1/1947. Elle pesait 4.100 grammes. Le cri ne fut pas immédiat et elle dut être réanimée.

Jusqu'à l'âge de 5 ans, aucun phénomène caractéristique n'est constaté mais les parents mentionnent un développement psychomoteur lent : Mireille était un nourrisson gros et sage, elle ne s'est assise qu'à 1 an et n'a marché que vers 2 ans.

En 1952, l'enfant présente une première crise convulsive généralisée dont les caractères n'ont pas été notés avec précision.

De 1952 à 1959, les crises se répètent au rythme de deux par an environ ; elles semblent avoir été attribuées à une helminthiase.

En 1959, les parents inquiets devant l'augmentation de fréquence des crises et le retard psycho-moteur consultent leur médecin qui constate la petite taille, 1m37,5 à 12 ans, l'obésité, le retard mental et demande certains examens complémentaires.

Ceux-ci objectivent une diminution du métabolisme de base (-28 %), une hypocalcémie (79 mg/litre), une hypercholestérolémie (2,25 g/litre).

Un traitement vitaminocalcique est institué :

- glycérophosphate de chaux 1 cuillère à soupe par jour
- calcamine XXX gouttes par jour
- 15 jours par mois de février à juin 1959.
- 7 ampoules de Stérogyl XV de février à juin 1959.

Ce traitement sera arrêté en octobre 1959.

L'enfant reçoit en outre de l'extrait thyroïdien à doses faibles 5cg par jour, 20 jours par mois, pendant 2 ans environ.

Mireille grandit de 8 centimètres en 1 an mais le traitement

n'entraîne pas d'amélioration des crises, qui continuent de se produire au même rythme que précédemment.

L'enfant est normalement réglée à l'âge de 12 ans $\frac{1}{2}$.

Elle est adressée au Professeur REPESSE qui la fait entrer dans le service du Professeur BRISSAUD à l'Hôpital de la Salpêtrière le 11/3/1961 à l'âge de 14 ans, avec le diagnostic de myxoedème et comitialité, sans avoir cependant, à aucun moment, été soumise à un traitement anticomitial.

L'examen de l'enfant à l'entrée montre une morphologie marticulièrre. Elle est de petite taille et trapue. Pour 1m45, elle pèse 43 kg. Elle a un visage arrondi, empâté, inexpressif, une peau sèche, des cheveux cassants. Au bras droit, on note la cicatrice d'une brûlure survenue lors d'une crise convulsive.

Dans le service, l'enfant fait des crises convulsives généralisées presque chaque jour. Elle est particulièrement calme et inactive le reste du temps. On trouve un signe de Chvostek, un signe de Trousseau.

L'enquête familiale apprend que les parents sont bien portants. Ils ne sont pas consanguins. La mère est de petite taille.

Une des soeurs, Marie-Claude est hospitalisée en même temps que Mireille. Les deux autres soeurs, nées respectivement en 1940 et en 1953 ne présentent aucun symptôme notable.

Les parents signalent l'accouchement d'un garçon mort né en 1955 ; l'existence d'une goître chez une tante et d'une comitialité chez le grand père maternel et une autre tante.

Un premier bilan donne les résultats suivants :

calcémie	48mg/ l.
phosphorémie	74mg/ l.
phosphatases alcalines	3 unités Bodansky
cholestérolémie	2,20g/ l.
calciurie	38mg/24h
phosphaturie de l'ordre de	7mg/kg/jour

Au fond d'oeil on note un oedème bilatéral plus net à gauche.

L'âge osseux est normal mais il existe une ostéoporose particulièrement nette au niveau de l'humérus et du fémur et de petites calcifications intracrâniennes. Il n'y a pas de brachymétabasie, pas de dysgénésie épiphysaire.

L'électroencéphalogramme montre un tracé de comitialité. Rythme voisin de 9 cycles/seconde, très labile, mêlé à des rythmes diffus et en avant à des rythmes rapides.

Spontanément il existe également des ondes lentes isolées nombreuses prédominant en arrière. Une seule fois, on voit apparaître une bouffée généralisée, mêlée à des pointes ondes typiques bilatérales, synchrones prédominant sur la moitié postérieure du scalp.

L'électromyogramme présente quelques doublets, l'ECG est normal.

Discussion

La symptomatologie clinique, rapprochée de l'hypocalcémie, l'hyperphosphorémie, de la calciurie et de la phosphaturie basses, oriente vers l'hypoparathyroïdie ou la pseudohypoparathyroïdie.

L'aspect de la malade ferait penser à une pseudohypoparathyroïdie, du fait de l'insuffisance staturale et du faciès rond, inexpressif.

L'origine des crises convulsives mérite d'autre part d'être discutée. On hésite à éliminer l'épilepsie essentielle. A noter les antécédents comitiaux trouvés dans la famille.

Le rôle possible de la souffrance néonatale, dont témoigne la réanimation pratiquée, est également envisagé.

Le plus probable est cependant que les convulsions sont liées à l'hypocalcémie. L'association possible à une hypothyroïdie est à discuter.

De nouveaux examens complémentaires sont alors pratiqués :

- urée, épreuve de dilution concentration ; examen cyto bactériologique des urines sont normaux.

- l'examen stomatologique précise :

un épaississement de la lamina dura
 un défaut de développement des racines avec absence de fermeture des apex,
 des dysplasies importantes des germes des secondes prémolaires.
 On ne décèle pas de moniliase.
 L'encéphalographie gazeuse est normale.
 Le Q.I. de l'enfant est de 57.

Epreuves dynamiques

On procède aux épreuves de perfusion calcique et d'Ellsworth-Howard afin de déterminer s'il s'agit d'une hypoparathyroïdie vraie ou d'une pseudohypoparathyroïdie.

La perfusion calcique a lieu durant 4 h. et apporte 625 mg de calcium.

La phosphaturie est de 320 mg/24h. la veille et de 416 mg/24h. le jour même de l'épreuve.

On n'observe donc pas la réduction de la phosphaturie (liée à la mise au repos des parathyroïdes sous l'action de l'élévation de la calcémie) habituelle aussi bien chez le sujet normal que dans la pseudohypoparathyroïdie.

Ce résultat est donc en faveur d'une hypoparathyroïdie vraie.

Le test d'Ellsworth-Howard est pratiqué le 5/6/1961. Pendant les 3 jours de l'épreuve, on injecte chaque jour 200 unités de parathormone par voie intra-veineuse, après avoir étudié la sensibilité de l'enfant au produit. La veille du test, la phosphaturie oscille entre 5 et 10mg/h. Durant les 3 jours du test, elle s'élève à 37mg /h. en moyenne, avec des valeurs extrêmes de 9 et 45 mg/h.

Le taux de réabsorption du phosphate est de 90% la veille du test, 75 et 30% les premier et second jours, remonte à 80% le troisième jour.

On préfère ne pas se fonder sur ces seuls chiffres car :

- a)- l'injection de parathormone par voie intraveineuse semble entraîner de manière constante une augmentation de la filtration glomérulaire du phosphate, ce qui a fait critiquer ce mode d'administration.(122

b)- pour des raisons d'organisation hospitalière, l'injection de parathormone a eu lieu à 8h. du matin et n'a pu être pratiquée en tenant compte du cycle phosphaturique :

excrétion minima de 9 à 11 heures, maxima après 16 heures, ce qui contre-indique les injections matinales. On refait donc une épreuve à la parathormone mais par voie intramusculaire, durant 6 jours. Pendant 2 jours, l'enfant reçoit 100 unités toutes les 6 heures,

200 unités toutes les 6 heures les 2 autres jours, enfin

300 unités toutes les 6 heures les 2 derniers jours.

La phosphaturie des 24 heures était de 609mg/24h. pendant les 6 jours précédant l'épreuve. Elle passe à 880mg./24h. pendant la période du bilan sous parathormone.

Ces résultats permettent de conclure à la sensibilité normale du tubule rénal vis à vis de la parathormone.

On peut dès lors penser qu'il s'agit d'une hypoparathyroïdie vraie primitive, aucune cause d'hypoparathyroïdie secondaire n'ayant été décelée.

Hypothyroïdie associée

Il reste à trancher le problème de l'hypothyroïdie associée : l'hypothèse à envisager de ce point de vue étant celle d'un trouble de l'hormonogénèse, en raison du début précoce, du caractère fruste, de la notion familiale.

Une exploration thyroïdienne est entreprise 1 mois $\frac{1}{2}$ après l'arrêt du traitement par l'extrait thyroïdien :

Cholestérolémie2,20 g

Iode protéique 5,25 μ g

Fixation globulaire de la triiodothyronine radioactive abaissée à 9%.

Fixation d'iode I_{131} très élevée. 75% à la 6ème heure, reste en plateau jusqu'à la 48ème heure.

L'épreuve au thiocyanate ne fait pas tomber la fixation au bout de 3 heures.

Ces résultats ne permettent ni d'affirmer, ni d'éliminer l'hypothyroïdie.

Par contre, l'exploration surrénale permet de conclure qu'il n'y a pas d'insuffisance surrénale associée.

Mireille quitte le service le 4 juillet 1961, avec le traitement suivant :

- Sirop de calcium Sandoz 3 cuillères à soupe par jour
- Calcamine 1 comprimé matin, midi, X gouttes le soir
- Gardénal 2 comprimés de 5cg
- Trithyrone Corbière 3 comprimés par jour
- Un test de Sulkowitch sera pratiqué chaque semaine.
- Calcémie et phosphorémie seront vérifiées tous les mois.

Evolution

L'enfant est revue en consultation après avoir reçu ce traitement durant 4 mois. Les crises convulsives ont totalement disparu mais il n'y a pas de modifications notables de la croissance et du comportement.

Les doses de trithyrone vont être augmentées, sans entraîner d'amélioration : Mireille reste très lente. La trithyrone est supprimée.

Les parents incriminent le gardénal et la dose est abaissée à 5cg.

Par la suite, les doses de calcamine devront être ajustées à plusieurs reprises car la calcémie s'élève à 120 et 130 mg/l.

Une nouvelle hospitalisation a lieu le 15/9/1962 pour bilan, en particulier thyroïdien.

L'enfant a 15 ans $\frac{1}{2}$, mesure 1m48,5 et pèse 49,700 kg. Le développement sexuel est normal.

Les résultats de l'exploration thyroïdienne sont les suivants :

- Cholestérol 2,30g
- Iode protéique .. 5,5 pour 100 ml
- Fixation iode I₁₃₁
 - 6ème heure 62,5 %
 - 24ème heure 70,5 %
 - 48ème heure 69 %

La scintigraphie montre un corps thyroïde normal. L'âge osseux est normal.

Ces résultats et le fait que la suppression de la triithyrone n'ait en rien modifié le comportement vont contre l'hypothèse d'une hypothyroïdie associée.

Le bilan parathyroïdien n'apporte aucun élément nouveau.

L'enfant reçoit désormais le traitement suivant :

- 1 pilule calcamine par jour
- 5 cg gardénal matin et soir.

Jusqu'en février 1964, Mireille sera surveillée régulièrement mais à partir de cette date et jusqu'en 1970, il n'y aura plus aucun examen complémentaire, les parents ayant décidé de ne plus consulter.

En 1966, a lieu une intervention pour cataracte bilatérale.

Mireille sera revue et hospitalisée le 11/4/1970, à l'occasion de l'hospitalisation de sa soeur Marie-Claude pour crises comitiales.

Elle a 23 ans, mesure 1m49, pèse 50,300 kgs. Elle a donc peu grandi et peu grossi depuis 1964.

Elle n'a pas d'activités extérieures mais aide sa mère à la maison.

Les crises convulsives ne se sont pas reproduites mais il semble qu'elle ait continué à prendre 1 pilule de calcamine et 10 cg de gardénal par jour.

A l'examen, il n'y a pas de signe de Chvosteck, le signe de Trousseau est présent mais discret.

On ne constate pas d'atteinte cutanée ni des phanères.

Un bilan phosphocalcique donne les résultats suivants :

- Calcémie entre 65-80 mg/litre
- Phosphorémie 48
- Phosphatases alcalines 7 unités Bodansky
- Calciurie 7,5 - 16 mg/24 h.

L'exploration au calcium 45 (Professeur Milhaud) donne les résultats suivants :

- fond commun calcique diminué
- calciurie nulle
- métabolisme osseux lent , bilan positif
- taux d'absorption légèrement inférieur à la moyenne de son âge.

Ce sont les résultats habituels obtenus dans l'étude de l'hypoparathyroïdie.

L'exploration thyroïdienne montre

- cholestérolémie à 1,90 g/litre
- iode protéique à 5,4~~g~~_g pour 100 ml
- Fixation d'I₁₃₁ à 22% 6ème heure, 30% à la 24ème heure.

Le réflexogramme achilléen est de 300 millisecondes , ce qui n'est pas pathologique compte tenu des normes du laboratoire. (Professeur Girard).

On pratique un test de fixation de la triiodothyronine marquée in vitro sur un échantillon de sang, L'index résine est de 1,10 , ce qui est normal.

La fonction surrénale est également explorée par le test au synacthène

	AVANT	APRES
17 céstéroïdes des 24 heures	2,89	5,53
17 hydroxycorticoïdes des 24 heures.	4,68	10,5

Le sexe chromatinien est féminin normal.

L'étude des selles apporte les données suivantes :

- poids des selles pour 3 jours : 138 grammes
- teneur en eau 80%
- lipides en 24 h. 0,8 grammes
- La recherche de monilia est négative.

Le dosage des immunoglobulines donne les résultats suivants :
(en mg/100 ml)

<u>SERUM</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
7/7/1970	2390	287	185
30/9/1970	2900	245	212
<u>SALIVE</u>			
Mai 1970	3,7	0,9	0

On effectue d'autre part le titrage des antitoxines diphtérique et tétanique chez cette jeune fille qui a subi les vaccinations anatoxiques à une date et selon des modalités qui n'ont pu être précisées. Le taux d'antitoxine diphtérique est $< 0,05$ U.I./ml, le taux d'antitoxine tétanique $> 0,25$ U.I./ml.

Une injection de rappel DT (vaccin adsorbé sur phosphate de calcium) est faite le 25 mai 1970. Le 7 juillet, le taux d'antitoxine diphtérique est compris entre 1,25 et 5 U.I./ml et le taux d'antitoxine tétanique $> 0,25$. Résultats identiques le 30 septembre. Mireille a donc acquis une immunité antitoxique satisfaisante.

La recherche de facteurs antinucléaires par immunofluorescence est négative.

L'intradermo-réaction à la candidine est négative. L'intradermo-réaction à la tuberculine est positive à la suite d'une vaccination par le B.C.G.

Ni cliniquement, ni d'après les résultats de laboratoire, on ne dénote donc chez Mireille de trouble immunologique.

Mireille quitte le service le 23 mai 1970.

Le traitement suivant est prescrit par le Professeur REPESSE :
XV gouttes de CALCAMINE par jour
10 cg de GARDENAL répartis en prises de 5 cg, matin et soir.

La surveillance sera basée sur les éléments suivants :

- Test de Sulkovitch pratiqué chaque semaine (un cahier mentionnant les résultats sera tenu par le père).
- Calcémie, calciurie, phosphorémie vérifiées chaque mois.

Mireille sera revue en consultation en juillet et septembre 1970. Il n'y a aucun signe clinique de surdosage, la calcémie est normalisée, la calciurie de l'ordre de 3,5 mg/kg/24h.

Le 5 janvier 1971, devant un amaigrissement de 2 kg. et l'élévation de la calciurie, on baisse la dose de calcamine à XII gouttes ; la dose de gardénal est inchangée.

	<u>CALCEMIE</u>	<u>CALCIURIE</u>	<u>PHOSPHOREMIE</u>
4.8.70	95	160 mg/25h.	36
5.9.70	101	175	40
31.10.70	103	280	45
28.11.70	64	135	36
26.12.70	101	200	42

Au total, on parvient à équilibrer Mireille de manière satisfaisante par le déhydrotachystérol.

Ses activités sont cependant limitées par son retard mental et sa faible acuité visuelle.

On conseille aux parents de faire contrôler la calcémie tous les deux mois, la calciurie, chaque mois, et de demander une radiographie de l'appareil urinaire sans préparation chaque année afin de déceler une néphrocalcinose éventuelle.

OBSERVATION II

Marie-Claude B., soeur de Mireille, est née le 31.7.1959. Accouchement à terme par césarienne. L'enfant pesait 4.800 grammes. La mère avait présenté une glycocurie et une albuminurie durant la grossesse. Dans les premiers mois de la vie, mais à une date mal précisée, on note la survenue d'un eczéma.

A 18 mois, l'enfant est hospitalisée à Dreux pour une pneumopathie. On constate alors une bouffissure du visage et un retard psychomoteur. Marie-Claude ne s'assied que depuis l'âge de 1 an et elle ne marche pas. Elle n'a jamais présenté de convulsions. L'enfant recevra 2 centigrammes d'extrait thyroïdien jusqu'à son hospitalisation. Elle est adressée au Professeur REPESSE qui la fait entrer dans le service du Professeur BRISSAUD le 15.4.1961 en même temps que sa soeur Mireille. Les investigations para-cliniques seront néanmoins limitées en raison de son jeune âge et de la brièveté du séjour hospitalier.

Marie-Claude pèse alors 11kg200 et mesure 74,5 cm. C'est un gros nourrisson au visage arrondi, au front bombé, à la racine du nez effacée. On est surtout frappé par la présence d'un eczéma généralisé. On trouve un signe de Chvostek, mais pas de signe de Trousseau, pas de macroglossie, un pli cutané d'épaisseur normale. L'enfant sursaute au moindre bruit.

Le quotient intellectuel est de 54.

Le bilan phosphocalcique donne les résultats suivants :

- le 17/4, la calcémie est de 104mg/l. mais le 15/6 elle est de 70mg/l.
- le 17/4, la phosphorémie est de 26mg/l. mais le 15/6 elle est de 70mg/l.
- phosphatases alcalines : 2 unités Bodansky
- calciurie : 6,5 mg/24 h
- phosphaturie : 55mg/l. témoin : 125 mg/l

Les radiographies du crâne et du squelette sont normales ainsi que l'EEG et l'EMG.

L'exploration thyroïdienne ne permet pas d'affirmer l'hypothyroïdie :

- Cholestérolémie 2,70g./l.
- Iode protéique 6
- Fixation globulaire de triiodothyronine marquée à 7,5%
- Fixation d'iode 131 I { 6ème heure : 17%
24ème heure : 29%
48ème heure : 32%

Cette fixation est considérée comme plutôt basse mais reste dans les limites de la normale.

Les taux des 17 céstéroïdes et des 17 hydroxycorticoïdes urinaires sont normaux.

Le bilan rénal ne fournit aucun chiffre pathologique.

La recherche de candida albicans dans le pharynx et les selles est négative.

Au total, il s'agit d'un enfant de petite taille, au visage arrondi, présentant un important retard psychomoteur, une discrète hyperexcitabilité neuro-musculaire.

Les examens complémentaires ne permettent pas d'affirmer l'hypothyroïdie mais sont en faveur d'une hypoparathyroïdie.

Evolution

L'enfant sort du service le 4 juillet 1961 avec le traitement suivant : X gouttes de calcamine et 3 cuillérées à café de sirop de calcium Sandoz par jour.

Elle sera d'abord suivie régulièrement en consultation par le Professeur REPESSE. Un certain éveil psychomoteur est constaté. L'eczéma persiste. Il n'apparaît ni crises convulsives, ni signes de tétanie.

A partir de 1964 et jusqu'en 1970, Marie-Claude comme Mireille, échappera à toute surveillance médicale.

Elle revient dans le service le 11/4/1970, sur le conseil de son médecin traitant, car elle vient de faire deux crises convulsives consécutives.

Le 30.3.70 , à 17 heures, l'enfant se plaint de maux de tête, puis présente une perte de connaissance avec révulsion oculaire, mouvements convulsifs des membres, perte des urines. La crise dure environ 1/4 d'heure. Elle est suivie d'amnésie. Vers 19h30 survient une nouvelle crise

L'enfant est hospitalisée à Dreux où une calcémie basse est constatée : 53 mg/litre.

Selon les parents, de 1964 à 1970, l'enfant n'avait pas eu de crises, ni signes évocateurs de tétanie mais elle était nerveuse et irritable.

Elle a 11 ans 1/2 lors de cette seconde hospitalisation, mesure 1m34 et pèse 31 kg.

A l'examen, on note un signe de Chvostek.

La peau est ichtyosique avec des plaques au niveau des pommettes, nez, chevilles.

Les dents sont en mauvais état.

La calcémie est entre 65 et 85 mg/litre

Phosphorémie 90mg/litre

Calciurie entre 2 et 5 mg en 24 heures.

Phosphaturie 420mg/litre.

Une exploration au calcium 45 est pratiquée :

- fond commun calcique presque normal
- calciurie nulle
- métabolisme osseux rapide
- bilan positif, légèrement
- Taux d'absorption légèrement inférieur à la moyenne de son âge.

Certains paramètres sont donc différents de ce que l'on rencontre habituellement dans les hypoparathyroïdies (Professeur Milhaud).

La thyroïde est de nouveau explorée :

- cholestérolémie 1,15g/l
- fixation thyroïdienne 6ème h. 28%
24ème h. 40%
48ème h. 37%
- cartographie thyroïdienne normale
- Réflexogrammes achilléen : 330 millisecondes. Les normes du laboratoire vont de 200 à 280 millisecondes (Professeur GIRARD).
- l'exploration surrénale est normale
- le sexe chromatinien est féminin normal
- le poids des selles pour 3 jours est de 234g. avec une teneur en eau de 70%. Le poids des lipides émis en 24h. est de 2,56g.
- Comme pour Mireille, la recherche de monilia est négative.

Le dosage des immunoglobulines donne les résultats suivants :

<u>SERUM</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
7.7.1970	1320	155	125
30.9.1970	2200	82,5	137,5

<u>SALIVE</u>			
Mai 1970	1,9	0,66	0

Marie-Claude n'ayant pas subi les vaccinations anatoxiques, on effectue avant vaccination un titrage des antitoxines.

Le taux d'antitoxine diphtérique est $< 0,05$

Le taux d'antitoxine tétanique est $< 0,01$

L'enfant reçoit trois injections de vaccin DT (adsorbé sur phosphate de calcium) en mai, juillet, août 1970.

En juillet 1970, le taux d'antitoxine diphtérique est compris entre 0,1 et 0,25 U.I./ml, le taux d'antitoxine tétanique est $> 0,25$ U.I./ml.

En septembre 1970, le taux d'antitoxine diphtérique est $> 1,25$, le taux d'antitoxine tétanique demeure $> 0,25$.

La vaccination anatoxique a donc donné un résultat satisfaisant.

La recherche de facteurs antinucléaires par immunofluorescence est négative.

L'intradermo-réaction à la candidine est positive.

Chez Marie-Claude, comme chez Mireille, aucun signe clinique et aucun résultat de laboratoire ne permettent de penser qu'il existe un trouble immunologique.

Marie-Claude quitte le service le 23 mai 1970. Le traitement quotidien sera de XV gouttes de calcamine. La surveillance du traitement sera basée sur :

- un test de Sulkovitch hebdomadaire
- le contrôle mensuel de la calcémie, calciurie et phosphorémie.

L'enfant est revue au début du mois de juillet.

Le test de Sulkovitch a toujours été positif.

On ajoute au traitement du sirop de calcileve : 6 cuillérées à café par jour en deux prises.

En septembre, en raison des chiffres obtenus au mois d'août, (calcémie 104 mg/l., calciurie de l'ordre de 6mg/kg/24h., ce qui constitue le seuil d'alarme) la dose de calcamine déjà abaissée à X gouttes par jour depuis fin juillet passe à VIII gouttes par jour.

L'enfant revient en consultation en janvier 1971. La croissance est satisfaisante ; à 11 ans $\frac{1}{2}$, elle mesure 1m39,5 et pèse 35 kg. Les taux pratiqués en novembre et décembre montrent une calcémie assez élevée. Elle prendra désormais VI gouttes de calcamine par jour et 4 cuillérées à café de calcileve.

Comme pour Mireille, outre le test de Sulkovitch, la surveillance comprendra une vérification de la calciurie tous les mois, de la calcémie tous les 2 mois, et une radiographie de l'appareil urinaire sans préparation chaque année.

	CALCEMIE	CALCIURIE	PHOSPHOREMIE
4.8.70	104	200mg/24h.	39
5.9.70	108	162	56
31.10.70	96	100	47
28.11.70	105	160	50
26.12.70	106	180	50

Marie-Claude, contrairement à sa soeur, mène une vie quasi normale.

RESUME DES OBSERVATIONS

Mireille et Marie-Claude B. sont respectivement seconde et quatrième d'une fratrie de 4 filles.

Pour l'une et l'autre, on retrouve l'existence dans les premières années de la vie d'un retard psychomoteur et d'un excès pondéral.

Mireille est née le 24/1/1947.

En 1952, elle présente sa première crise convulsive.

De 1952 à 1959, répétition des crises.

En 1959, sont mises en évidence une hypocalcémie, une hypercholestérolémie, une diminution du métabolisme basal.

Un traitement vitaminocalcique est prescrit ainsi qu'une opothérapie thyroïdienne.

En 1961, Mireille est hospitalisée dans le service du Professeur BRISSAUD pour "myxoedème et comitialité".

L'hospitalisation de Mireille motive l'hospitalisation de sa soeur cadette, Marie Claude, âgée de 20 mois, née le 31/7/1959. Elle n'a jamais convulsé mais, à 18 mois, la découverte d'une hypercholestérolémie, associée à excès de poids et retard psychomoteur, a été à l'origine d'une prescription d'extrait thyroïdien.

Chez les deux soeurs, une hypoparathyroïdie vraie idiopathique est décelée :

- manifeste chez Mireille
- discrète chez Marie Claude.

L'hypothyroïdie très douteuse chez Mireille, semble pouvoir être éliminée chez Marie Claude.

Les deux soeurs sont suivies et équilibrées par un traitement vitamino calcique jusqu'en 1964.

De 1964 à 1970, elles sont perdues de vue.

En 1970, c'est cette fois l'hospitalisation de Marie Claude, après deux crises convulsives, qui entraîne celle de Mireille.

Mireille a 23 ans. Elle est de petite taille avec un poids excessif. Elle n'a pas fait de crises convulsives depuis 1964, mais a, semble-t-il, continué à prendre 10 centigrammes de Gardénal et pilule de Calcamine. Une intervention pour cataracte a été pratiquée en 1966. Sa mauvaise vue et son Q.I. bas ne lui permettent guère d'avoir d'activités extérieures.

Marie Claude vient de faire deux crises convulsives mais n'a semble-t-il présenté aucun signe évocateur de 1964 à 1970.

Elle était un peu nerveuse et irritable. Le retard mental est moins important que pour Mireille et la scolarité quasi normale. Les examens paracliniques montrent une hypoparathyroïdie nette. Ni chez Mireille, ni chez Marie Claude, on ne décèle d'atteinte surrénale, de moniliase, ou d'hypothyroïdie.

CHAPITRE II

E L E M E N T S D U D I A G N O S T I C

L'hypoparathyroïdie vraie idiopathique est une maladie rare. Elle peut se manifester dès les premiers jours de la vie et débute en général avant la puberté. Elle est d'une fréquence sensiblement égale dans les deux sexes. Il existe souvent un intervalle libre prolongé entre les manifestations initiales et l'établissement du diagnostic.

I- MANIFESTATIONS CLINIQUES

A- LIEES A L'HYPOCALCEMIE

Chacun des symptômes de l'hypocalcémie peut être le seul constaté. La tolérance de l'hypocalcémie est très variable d'un individu à l'autre. Chez certains une calcémie basse peut s'accompagner d'un cortège de signes révélateurs ; chez d'autres, le même taux peut ne produire aucun effet clinique.

1- Signes neurologiques

Ce sont le plus souvent des symptômes neurologiques qui attirent l'attention de l'entourage(145,163). Il en a été ainsi chez notre première malade.

- Convulsions. L'hypoparathyroïdie, dont l'hypocalcémie est un symptôme essentiel, est souvent révélée par un état convulsif lié à cette dernière. On sait d'ailleurs qu'il est de règle de contrôler systématiquement la calcémie lors des convulsions de l'enfant.

- L'épilepsie peut être la seule manifestation de l'affection, à type de grand mal, petit mal ou localisé, résistant aux antiépileptiques (53, 70) et cédant après correction de l'hypocalcémie.

- Il peut s'agir d'un laryngospasme chez le nourrisson, voire simplement d'un ton rauque de la voix.

- Chez l'enfant plus âgé, la tétanie se traduit par des fourmillements, des crampes, une hypertonie des membres provoquant parfois la chute.

Exceptionnellement, on a décrit des cas de Parkinson, de chorée, de troubles de la sensibilité profonde (81,92 , 53).

L'examen clinique pourra mettre en évidence un signe de Chvostek et un signe de Trousseau.

L'électromyogramme montrera une activité répétitive à type de doublets ou de multiplets signant la tétanie (84).

L'electroencéphalogramme peut être normal avec une calcémie basse. Lorsqu'elles existent, les anomalies sont, le plus couramment, des potentiels de haut voltage au nombre de 2 à 5 par seconde, survenant isolément ou par séries , plus fréquents lors de l'hyperpnée, pouvant alterner avec des pointes (64). Parfois, on est en présence d'un tracé typique d'épilepsie.

La radiographie du crâne est un élément important puisqu'on note fréquemment la présence de calcifications intracrâniennes. Celles-ci doivent faire penser, ne serait-ce que pour l'éliminer, à l'hypoparathyroïdie. Elles sont souvent situées dans les noyaux gris centraux ou dans les ganglions de la base (22 ,52).

On citera à ce propos les calcifications sous-cutanées qui sont, nous le verrons, plutôt le fait de la pseudo-hypoparathyroïdie.

Le fond d'oeil montre dans certains cas un oedème papillaire. La pathogénie de cet oedème est mal connue. Associé à l'épilepsie, il peut conduire à poser un diagnostic erroné de tumeur cérébrale. La pression du L C R est augmentée ou normale. Chez de rares malades, on a mis en évidence un taux élevé de calcium dans le liquide céphalo-rachidien (70). Il s'agissait de cas graves avec retard mental, troubles du caractère, manifestations de grand mal (70).

2- Troubles mentaux

Le retard mental est fréquent dans l'hypoparathyroïdie. Son degré est variable. De nombreux auteurs ont souligné l'importance du diagnostic des troubles mentaux : la thérapeutique vitamino-calcique pouvant apporter une amélioration (42).

Une hypoparathyroïdie a été ainsi retrouvée chez des malades en hôpital psychiatrique.

Les troubles sont de divers types : simple irritabilité, anxiété, dépressions, terreurs nocturnes voire psychose hallucinatoire et démence.

3- Troubles digestifs

Divers troubles peuvent être liés à l'hypocalcémie :

- diarrhée par irritabilité neuromusculaire
- douleurs abdominales, évoluant par crises paroxystiques, évoquant un spasme intestinal.

Dans le cas décrit par TAYBI & KEELE, la survenue de crises pseudo-occlusives avait fait poser le diagnostic d'occlusion du grêle (156).

4- Signes oculaires

La cataracte est un signe fréquent puisqu'elle survient dans 50% des formes sévères d'hypoparathyroïdie. Nous savons qu'elle est rencontrée par ailleurs dans d'autres maladies génératrices d'hypocalcémie (ostéomalacie, sprue).

On a rapporté chez certains hypoparathyroïdiens la présence de photophobie, kérato-conjonctivite, blépharite, voire ptosis (27, 39, 103).

5- Troubles cardiaques

Les manifestations cardiaques de l'hypocalcémie sont le plus habituellement tachycardie et allongement de l'espace QT à l'E.C.G. On note aussi des inversions de l'onde T (18).

Très exceptionnellement s'observent des cardiomégalies isolées ou accompagnées d'insuffisance cardiaque (ANTEBI & BOUCHARD (5), SCHULMAN & RATNER (138)). Les troubles régressent après normalisation de la calcémie. Des arythmies enfin ont été décelées (JOHNSON & JENNINGS (77)). Certaines morts subites ont été attribuées à un abaissement de la teneur en calcium du myocarde (118).

B- PEAU ET PHANERES (43)

- La peau peut être rugueuse, sèche. D'autre part, on a décrit des eczémas, des psoriasis évoluant de manière parallèle à la calcémie.

- Les ongles sont fins, courts, cassants. Leur fragilité n'est pas liée à une baisse de la teneur en calcium, qui est normalement très faible.
- Les cheveux sont également fins et cassants.
- Les dents sont fréquemment cariées, l'émail hypoplasie. Suivant la date de l'atteinte, l'hypoplasie est différente. Il existe en effet des périodes où le trouble se manifeste davantage (MOSHKOWITZ (104)) :
 - peu avant la naissance, hypoplasie de l'extrémité de la première molaire permanente.
 - vers 3-4 ans, ligne hypoplasique col des incisives.
 - vers 7-8 ans, métaplasie de la dentine, à la base de la première molaire permanente.

Enfin, on a décrit un épaississement de la lamina dura et une calcification de la pulpe dentaire.

SIMPSON (141) distingue 3 groupes d'atteintes de la peau et des phanères.

Le premier groupe correspond aux lésions provoquées par l'hypocalcémie aiguë, elle touche ongles et cheveux de manière temporaire. On note des chutes de cheveux, des rainures transversales des ongles et des stries de l'émail dentaire en voie de croissance.

Le second groupe comprend les modifications en rapport avec une hypocalcémie prolongée : sécheresse, aspect écailleux ou bouffi de la peau, fragilité avec striation longitudinale des ongles, pauvreté de la pilosité.

Les surinfections constituent le troisième groupe : moniliases et impétigo herpétiforme de Hebra.

C- SQUELETTE

Il n'y a pas d'atteinte squelettique caractéristique puisque la densité osseuse peut être normale, augmentée, diminuée.

TAYBI & KEELE décrivent une forme familiale d'hypoparathyroïdie atteignant deux enfants d'une même fratrie (156).

Pour le premier enfant, on notait une ostéoporose qui fut attribuée à une diminution de l'absorption intestinale du calcium.

Pour le second enfant, il y avait par contre une augmentation marquée de la densité au niveau de plusieurs os : humérus proximal, radius distal, fémur distal, tibia proximal.

ACHENBACH & BOHM (2) rapportent des cas similaires de condensation osseuse.

D- MONILIASE

L'association de la moniliase aux autres signes d'hypoparathyroïdie est connue depuis 1929 (THORPE & HANDLEY (157)).

La moniliase atteint surtout cavité buccale et ongles.

Elle réalise un érythème de la muqueuse buccale avec enduit blanchâtre en îlots qui peuvent confluer en plaques. On peut voir également une perlèche associée (CHARLIAS & PAUPE (29)).

Au niveau des ongles, des taches blanchâtres ou jaunes apparaissent sous la table externe de l'ongle, qui peut être détaché de son lit.

Plus tardivement, on note un épaissement friable du bord libre voire pachyonychie.

Le diagnostic de candidose est posé grâce à l'examen direct et à la culture des prélèvements buccaux et unguéaux.

Parfois la candidose est plus étendue. Elle peut revêtir une forme intradermique granulomateuse (PAPAZIAN (117)).

On n'omettra pas devant une candidose rebelle, d'évoquer un dysfonctionnement endocrinien.

Une substance a été isolée dans le sérum, qui détruit le *Candida Albicans*, et se montre inactive contre les autres variétés de levures. Il s'agit d'une protéine migrant avec les α et β globulines à l'électrophorèse sur gel d'amidon.

Les auteurs (LOURIA & al. (90)) ont recherché cette substance dans le sérum de sujets hypoparathyroïdiens dont certains présentaient une insuffisance surrénale ou moniliase associées.

Dans 16 cas sur 18, on retrouva une réduction de l'activité parasiticide vis à vis du *Candida Albicans*.

13 sur 19 avaient une substance qui interférait avec le facteur parasiticide du sérum normal.

II- SYNDROME BIOLOGIQUE

A- CALCEMIE ET PHOSPHOREMIE. Leurs perturbations révèlent le déficit en parathormone, hormone hypercalcémisante et phosphodiurétique.

Sang :

- Hypocalcémie, variable, mais faisant d'autant plus évoquer l'hypoparathyroïdie qu'elle est plus sévère.

Les fluctuations de la calcémie chez l'hypoparathyroïdien contrastent avec sa stabilité chez les sujets normaux.

- Phosphorémie élevée.
- Phosphatases alcalines normales ou basses.

Urines :

- calciurie basse
- phosphaturie basse

Les explorations à l'aide de calcium 45 montre dans l'hypoparathyroïdie une diminution du fonds commun calcique, de l'anabolisme et du catabolisme osseux, de l'absorption intestinale du calcium (101).

B- PARATHORMONE

Le dosage de parathormone se fait par une méthode radioimmunologique. Dans le plasma normal, il y a 60 nanogrammes par millilitre (123). Ce dosage, de technique délicate, n'est pas de pratique courante.

L'hydroxyproline urinaire (OHPr) produit du catabolisme du collagène, peut être considérée comme un "index" du métabolisme osseux. Dans l'hypoparathyroïdie, on note ainsi une diminution de l'élimination urinaire de l'hydroxyproline, témoin du ralentissement des échanges osseux.(78).

C- SIGNES DIVERS

Les signes suivants sont contingents :

- hypomagnésémie (111,19).
- hyperuricémie. La réabsorption tubulaire de l'acide urique est alors accrue (53). Une baisse de la citratémie est souvent constatée (122). Pourtant une hypercitémie a été parfois décelée, assez paradoxalement car elle est souvent considérée comme un signe d'hyperparathyroïdie
- augmentation de certains acides aminés plasmatiques (acide glutamique, glycine, lysine, alanine)(62bis).

D- EPREUVES DYNAMIQUES

- Perfusion calcique : épreuve de HOWARD & HOPKINS (69). Chez le sujet sain, il y a mise au repos des parathyroïdes et hypophosphaturie. Chez les hypoparathyroïdiens, se produit une hyperphosphaturie liée à l'effet diurétique du calcium ionisé.

De même, chez les sujets normaux, on note une diminution rapide de l'OHPr urinaire, qui n'existe pas chez les hypoparathyroïdiens puisque les parathyroïdes ne sont pas susceptibles d'être freinées.

- L'épreuve de HOWARD-ELLSWORTH (47 ,133) permet de distinguer hypoparathyroïdie vraie et pseudohypoparathyroïdie. ALBRIGHT (3), en 1942, s'aperçut que certains sujets semblent présenter les troubles cliniques et biologiques de l'hypoparathyroïdie, mais avec des particularités remarquables :

- absence de modifications biologiques après injection de parathormone
- prédominance féminine
- calcifications des tissus mous
- caractère plus souvent familial que pour l'hypoparathyroïdie vraie
- anomalies morphologiques associées donnant à ces malades un aspect spécial : faciès arrondi, cou court, petite taille liée à une soudure précoce des épiphyses, souvent brachymétacarpie et doigts courts.

La déficience mentale enfin est également plus fréquente que dans l'hypoparathyroïdie vraie.

La pseudohypoparathyroïdie était née : absence de réponse d'un organe cible à une hormone, syndrome de "Seabright Bantam" par analogie avec le coq de ce type qui présente un plumage de femelle par défaut de réponse à l'hormone mâle.

Dans le test de Howard Ellsworth, l'injection de parathormone produit dans l'hypoparathyroïdie vraie une forte élévation de la phosphodiurèse (5-6 fois la normale). Chez le pseudo-hypoparathyroïdien, le tubule rénal ne répond pas et il n'y a pas d'élévation importante de la phosphaturie. Le test, qui a été critiqué, n'est valable qu'à des conditions rigoureuses. (voir p. 14, 15).

- Test à l'EDTA (80 bis)

La perfusion d'EDTA est poursuivie jusqu'au moment où la calcémie tombe aux alentours de 70 mg.

Chez le sujet sain, 12 h après, la calcémie de départ est retrouvée.

Chez l'insuffisance parathyroïdienne le retour aux valeurs de départ est beaucoup tardif.

Ce test, dangereux, ne peut être utilisé que pour mettre en évidence une insuffisance parathyroïdienne relative.

- Les critères de DRAKE-BRONSKY

A partir de ces données cliniques et biologiques, DRAKE (46) a proposé certains critères, remaniés par BRONSKY, auxquels répond l'hypoparathyroïdie vraie idiopathique :

- 1- hypocalcémie
- 2- hyperphosphatémie
- 3- tétanie chronique ou convulsions
- 4- absence de signes de rachitisme, ostéomalacie, insuffisance rénale, diarrhée chronique, ou alcalose.
- 5- augmentation de l'élimination urinaire de phosphore après administration intraveineuse de parathormone.
- 6- absence d'une cause apparente de lésion des parathyroïdes.

III- REPONSE AU TRAITEMENT

Le traitement de l'hypoparathyroïdie est délicat mais doit être entrepris sitôt porté le diagnostic. On sait en effet que l'hypocalcémie menace la vie et que la répétition des convulsions peut conduire à la détérioration mentale.

A- TETANIE AIGUE

Dans la tétanie aiguë du grand enfant, on administrera un sel de calcium par voie veineuse : lactate ou gluconate. Le chlorhydrate donne rarement de meilleurs résultats et il peut léser les tissus au point d'injection.

En présence d'un état convulsif, on installera une perfusion calcique : 200 à 600mg de Ca en 24h, suivant le poids de l'enfant.

Certains ajoutent de l'extrait parathyroïdien le premier jour : 100 USP/m² toutes les 6h (53).

La perfusion sera maintenue 2 à 4 jours suivant l'intensité des troubles (53).

B- TRAITEMENT AU COURS DE L'HYPOPARATHYROÏDIE CHRONIQUE

Il ne doit être commencé qu'après s'être assuré du diagnostic, à l'aide notamment de l'épreuve d'Ellsworth, dont les résultats risqueraient d'être faussés par la thérapeutique.

On a tenté de traiter les hypoparathyroïdies de diverses manières. Les essais, logiquement conduits, avec la parathormone n'ont pas donné les résultats attendus car des résistances se manifestent constamment après 2 à 3 semaines de traitement, attribuées à la formation d'anticorps anti-parathyroïdiens.

En outre, ce traitement est très coûteux. L'extrait n'a pas d'effet par voie buccale. Il peut être administré par voie sous-cutanée, intra-musculaire, ou intra-veineuse.

Les greffes de tissu parathyroïdien ont dans l'ensemble donné des résultats décevants (6).

L'AT 10 ou dihydrotachystérol a été très en vogue. On lui préfère actuellement la vitamine D 2, plus maniable. Cependant il arrive occasionnellement que l'AT 10 donne de meilleurs résultats.

La vitamine D sera prescrite à fortes doses : 1,25 à 5 milligrammes par jour.

Les besoins varient beaucoup d'un individu à l'autre et la conduite du traitement requiert la plus grande prudence en raison du risque de néphrocalcinose et de calcifications artérielles.

On n'augmentera pas les doses à intervalles plus rapprochés que 4 à 6 semaines ; c'est au bout de ce laps de temps que l'action maximale d'une dose quotidienne se fait sentir.

Le malade et l'entourage seront avertis des premiers signes d'hypervitaminose D : anorexie, soif, polyurie.

La calciurie sera vérifiée chaque semaine (test de Sulkowitch) et la calcémie tous les mois. Il arrive en effet que la calciurie s'élève de manière isolée, la calcémie restant basse. Le calcium sera donné par voie buccale au début de la thérapeutique vitaminique. Par la suite la vitamine D est présente seule et l'équilibre plus facile à réaliser (163).

Vitaminothérapie et éventuellement calcithérapie constituent donc les bases du traitement de l'hypoparathyroïdie chronique idiopathique. Mais des médications adjuvantes peuvent se montrer utiles.

- Le gel d'hydroxyde d'alumine pour tenter de diminuer l'absorption intestinale du phosphate.
- Le probénécide pour bloquer le transfert tubulaire du phosphate.
- L'administration de sulfate de magnésium est parfois recommandée (111).

Dans quelques cas, elle s'est même montrée indispensable à la correction des troubles.

CHAPITRE III

A S S O C I A T I O N S M O R B I D E S

I- ASSOCIATIONS DE L'HYPOPARATHYROIDIE VRAIE IDIOPATHIQUE

A- AUTRES INSUFFISANCES ENDOCRINIENNES

1- Maladie d'Addison

L'insuffisance surrénale s'associe à l'hypoparathyroïdie dans des cas relativement nombreux. Elle domine alors généralement le pronostic. La moniliase semble particulièrement fréquente lorsque l'insuffisance surrénale est présente.

On a ainsi décrit un syndrome "candidose, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale" à caractère familial souvent considéré comme une entité morbide autonome.

Sur 104 observations d'hypoparathyroïdie du nouveau-né et de l'enfant rapportées par CHAPTAL en 1959, 10 présentaient hypoparathyroïdie et candidose, 4 hypoparathyroïdie et insuffisance surrénale, 8 le triple syndrome hypoparathyroïdie-Addison-moniliase (28).

Actuellement, une vingtaine de cas de ce triple syndrome ont été rapportés. (13, 26, 39, 55, 61, 66, 67, 72, 79, 94, 95, 98, 120, 135, 148, 153, 162).

SUTPHIN, en 1943, relate un cas d'hypoparathyroïdie familiale.

- Un garçon est atteint de moniliase dans la première enfance et d'hypoparathyroïdie à l'âge de 10 ans.

- Une fille de moniliase à 3 ans, d'hypoparathyroïdie à l'âge de 6 ans.

L'enfant décède à l'âge de 14 ans.

- Une autre fille de moniliase vers 4-5 ans, d'hypoparathyroïdie à 11ans $\frac{1}{2}$. Il y a suspicion d'Addison à 12 ans et décès à 12 ans également (148).

LEONARD, en 1946, a décrit le cas d'une fillette traitée pour hypoparathyroïdie qui est morte à l'âge de 11 ans $\frac{1}{2}$ d'insuffisance surrénale aiguë. A l'autopsie, on ne retrouva pas de tissu parathyroïdien. On notait des infiltrats lymphocytaires viscéraux et cérébraux (88).

D'autres auteurs mettent également en évidence l'association des deux défaillances endocriniennes sans que le caractère familial soit toujours apparent (52, 88, 116, 121, 150).

CRAIGH, SCHIFF & BOONE en 1955 ont repris l'étude de l'association hypoparathyroïdie-insuffisance surrénale-moniliase et souligne le caractère familial fréquemment retrouvé (39).

Le premier cas était celui d'un garçon soigné pour une candidose à l'âge de 17 mois.

A 5 ans, apparaissaient des signes peu caractéristiques : photophobie, lésions unguéales, lésions muqueuses, caries dentaires, opacités visibles à la lampe à fente.

L'enfant mourut à l'âge de 6 ans 4/12. Dans la phase terminale la calcémie et les phosphatases alcalines étaient à un taux bas. A l'autopsie, on ne trouve pas de parathyroïdes. On mit en évidence l'existence :

- d'une pneumonie,
- d'une cirrhose du foie avec infiltrats cellulaires, lymphocytes, plasmocytes, mononucléaires,
- d'une atrophie quasi complète du cortex surrénal avec infiltrats cellulaires.

On note en outre des infiltrats lymphocytaires au niveau des testicules, thyroïde, zones périvasculaires de l'encéphale.

Cet enfant avait une soeur atteinte aussi du "triple syndrome" et dont le cas a été rapporté par TALBOT & Coll. (153).

Dans le second cas de CRAIGH, il s'agit d'un garçon chez qui une candidose précéda les autres manifestations cliniques.

A 2 ans 11/12 : une candidose buccale apparaissait.

A 4 ans 9/12 : on instaurait un régime sans gluten pour traiter une stéatorrhée

A 6 ans 9/12 : le diagnostic d'hypoparathyroïdie et d'Addison fut soupçonné mais ne reçut pas de confirmation biologique.

A 9 ans 6/12 : l'enfant fut traité pour une bronchopneumonie. Il présentait asthénie, fourmillements et l'on constata la présence de naevi pigmentés.

Le décès survint à l'âge de 11 ans 10/12 au décours d'une infection respiratoire suivie de coma.

A l'autopsie, les nodules lymphatiques péribronchiques et péri-trachéaux étaient hypertrophiés.

Le foie était le siège d'un exsudat inflammatoire périportal chronique, non suffisant pour être étiqueté cirrhose.

Il était en outre atrophié, de même que le cortex surrénal.

Des infiltrats lymphocytaires parsemaient la médullosurrénale.

On notait la présence d'une seule parathyroïde, de petite taille, et, au niveau de la thyroïde, du tissu fibreux avec lymphocytes dans les zones de dégénérescence des acini.

L'enfant avait un frère aîné dont le cas fut rapporté par COLLINS-WILLIAMS (36). Celui-ci avait présenté successivement :

- moniliase buccale à 18 mois
- stéatorrhée entraînant le diagnostic de syndrome coeliaque à 5 ans $\frac{1}{2}$
- hypoparathyroïdie à 6 ans $\frac{1}{2}$.

Le troisième cas signalé par CRAIGH & SCHIFF est celui d'une fille qui a développé les symptômes suivants :

- à 7 ans 3/12 : alopecie, caries dentaires, candidose buccale
- à 7 ans 8/12 : désir excessif de sel
- à 10 ans 2/12 : la maladie d'Addison se confirmait et l'enfant est morte 2 ans plus tard.

A l'autopsie, il y avait 4 parathyroïdes minuscules, atrophie du lobe gauche du foie, atrophie du cortex surrénal avec infiltrats lymphocytaires

WHITAKER & LANDING (162) ont étudié en 1956 le cas d'un jeune garçon chez lequel se sont succédé :

- à 15 ans, une symptomatologie évocatrice de maladie d'Addison : celle-ci est confirmée biologiquement.
- à 15 ans $\frac{1}{2}$, une hypoparathyroïdie confirmée également biologiquement.

L'enfant est mort à 15 ans 10/12. Un épisode convulsif avait donné lieu à un traitement par opiacés.

A l'autopsie on notait l'absence de parathyroïdes, une atrophie surrénale, une immaturité testiculaire et là encore une cirrhose du foie.

Bien que les parents, trois frères et une soeur n'aient pas présenté de signes analogues, l'auteur rapproche ce cas du "syndrome familial et juvénile de candidose, insuffisance surrénale, hypoparathyroïdie".

DIGEORGE & PASCHKIS en 1957 ont relaté l'histoire d'une famille de 4 enfants dont 3 étaient atteints.

- l'un est mort à l'âge de 5 ans $\frac{1}{2}$, porteur d'une insuffisance surrénale.
- le second a développé les troubles de la maladie d'Addison à l'âge de 8 ans $\frac{1}{2}$, de l'hypoparathyroïdie à 10 ans $\frac{1}{2}$.
- pour le troisième, le tableau clinique a été inauguré par des symptômes digestifs proches de ceux du syndrome coeliaque puis une moniliase, à l'âge de 3 ans, une hypoparathyroïdie, à 6 ans $\frac{1}{2}$, sont survenus. (45).

MARIANI & BERNARD, en 1970, ont retrouvé l'association hypoparathyroïdie maladie d'Addison chez un frère et une soeur. Le garçon présente des crises comitiales à l'âge de 5 ans. Il est hospitalisé pour la première fois quand il a 7 ans $\frac{1}{2}$. Le diagnostic d'hypoparathyroïdie est porté. La calcémie était de 39 mg/l.

Une seconde hospitalisation a lieu pour troubles du comportement et une troisième pour crise d'insuffisance surrénale aiguë qui entraîne le décès.

L'insuffisance parathyroïdienne a masqué l'insuffisance surrénale, qui s'est révélée à l'occasion d'un accident aigu.

La soeur présentait la même association morbide; chez elle, l'insuffisance surrénale a été plus facile à équilibrer que l'hypoparathyroïdie. (97).

PEILLON et coll., en 1970, ont décrit l'histoire particulièrement intéressante d'un jeune garçon chez lequel l'insuffisance surrénale précéda hypoparathyroïdie et moniliase. L'enfant est hospitalisé en janvier 1968 à l'âge de 13 ans pour un collapsus cardio-vasculaire que l'on attribue à une insuffisance surrénale aiguë. Il présente un retard staturo-pondéral et une emurésie. Celle-ci semble assez fréquente dans la maladie d'Addison de l'enfant sans que ce fait ait pu être expliqué. On retrouve la survenue aux âges respectifs de 6 mois, 21 mois, 3 ans, de vomissements abondants

avec diarrhée, fièvre, déshydratation. L'enfant sort, bien équilibré par le traitement en février 1968. De nouveaux symptômes apparaissent en décembre: crampes, laryngospasme faisant rechercher puis affirmer l'insuffisance parathyroïdienne, éléments blanchâtres à la face interne des joues sur lesquels on isole le candida albicans. Nous sommes donc en présence de syndrome moniliase-hypoparathyroïdie-insuffisance surrénale. Le caractère génétique est soupçonné sinon assuré, car l'on retrouve de nombreux décès en bas âge dans la famille du père. On peut penser qu'une hypoparathyroïdie latente a été brusquement aggravée par le traitement cortisolique. On sait en effet que la survenue d'une insuffisance surrénale non traitée provoque souvent une régression des troubles liés à l'hypoparathyroïdie.

La préexistence de l'insuffisance surrénale semble néanmoins bien probable dans ce cas (120).

Citons aussi l'observation récente de QUICHAUD & Coll. (124) avec survenue du triple syndrome chez un enfant de 10 ans.

GASS (55) a isolé un syndrome kératoconjunctivite, moniliase superficielle, hypoparathyroïdie et maladie d'Addison à partir de trois cas. La première observation concerne un garçon atteint de moniliase superficielle et de kératoconjunctivite depuis l'enfance.

L'hypoparathyroïdie a été diagnostiquée à l'âge de 26 ans et l'insuffisance surrénale s'est manifestée six mois après le début du traitement par la vitamine D.

La seconde est celle d'un malade chez lequel on a constaté une kératoconjunctivite bilatérale à l'âge de 5 ans. Il n'est revu qu'à l'âge de 15 ans et le diagnostic d'hypoparathyroïdie est alors posé. Il meurt à l'âge de 18 ans.

Le troisième cas est celui d'une jeune fille atteinte de kératoconjunctivite, hypoparathyroïdie, anémie pernicieuse et maladie d'Addison.

2- Hypothyroïdie

L'association hypothyroïdie-hypoparathyroïdie fut décrite en 1959 par CARTER chez une malade qui présentait également une insuffisance surrénale.

Les épreuves à l'ACTH et à la TSH furent négatives.

Le décès survint lors d'une crise d'insuffisance surrénale aiguë.

A l'autopsie, on ne retrouva ni parathyroïdes, ni thyroïde, des surrénales atrophiques avec infiltration lymphocytaire sous capsulaire (24).

KENNY & HOLLIDAY (79), en 1964, rapportèrent un cas d'association du syndrome moniliase-hypoparathyroïdie-Addison avec une thyroïdite d'Hashimoto chez une fillette.

- A 6 ans, elle fut atteinte de moniliase
- A 6 ans $\frac{1}{2}$, des signes de tétanie, une hypocalcémie importante conduisirent à porter le diagnostic d'hypoparathyroïdie.
- A 8 ans apparurent les signes d'insuffisance surrénale.
- A l'âge de 15 ans, l'âge osseux était de 10 ans $\frac{1}{2}$. L'enfant n'était pas encore réglée.

On mit en évidence grâce aux techniques d'immunofluorescence la présence d'anticorps antithyroïdiens et anti-surrénaux dans le sérum. Une biopsie thyroïdienne permettait d'affirmer la thyroïdite d'Hashimoto.

La soeur plus jeune fut traitée pour moniliase et hypoparathyroïdie mais il n'y avait pas d'anticorps antithyroïdiens et antisurrénaux.

Par contre, des anticorps antithyroïdiens étaient présents dans le sérum du père.

La possibilité d'hypothyroïdie associée à l'hypoparathyroïdie, ainsi que diverses particularités cliniques, avaient fait envisager ce diagnostic chez une de nos malades (observation I). Il n'a pas été confirmé.

3- Insuffisance gonadique

Une atrophie testiculaire fut retrouvée à l'autopsie dans le cas décrit par WHITAKER & LANDING (162).

GOLONKA & GOODMAN relatèrent le premier cas d'atrophie ovarienne associée à une hypoparathyroïdie et à une insuffisance surrénale.(61).

A l'âge de 3 ans, une fillette fut traitée pour hypoparathyroïdie. A l'âge de 13 ans se produisaient les premières menstruations. A 15 ans, une aménorrhée secondaire s'installait par insuffisance ovarienne. A 17 ans, on constatait l'insuffisance surrénale primitive ainsi qu'une moniliase linguale.

Dans le sérum, on put déterminer l'existence d'anticorps anti-thyroglobuline à un titre élevé, d'anticorps contre le second antigène colloïde, d'anticorps contre les cellules pariétales de muqueuse gastrique, d'anticorps contre le cortex surrénal.

B- STEATORRHEE

Une stéatorrhée peut entraîner hypocalcémie et hypophosphorémie et parmi les critères de l'hypoparathyroïdie vraie, DRAKE avait placé l'absence de stéatorrhée.

BENNETT, en 1932, constata que dans 5 cas sur 15 de stéatorrhées, considérées comme idiopathiques, la phosphorémie était élevée (9).

L'association d'une stéatorrhée à l'hypocalcémie mais aussi à une hyperphosphorémie inhabituelle amena à penser que stéatorrhée et hypoparathyroïdie pouvaient coexister.

JACKSON reprit les observations de BENNETT, COLINS-WILLIAMS, LEIFER & HOLLANDER qui avaient décrit le cas d'un garçon qui présenta à l'âge de 9 ans une stéatorrhée, à l'âge de 10 ans une hypoparathyroïdie idiopathique et plus tard une maladie d'Addison (87) et de SALVESEN & BOE, observation où la stéatorrhée pouvait être attribuée à une moniliase intestinale (135).

Il définit ainsi le syndrome "stéatorrhée-hypoparathyroïdie" (73). que WILLIAMS & WOOD ont étudié par la suite (164).

C- ANEMIE PERNICIEUSE

L'association morbide de l'hypoparathyroïdie à l'anémie pernicieuse a été rapportée par RAISNER & ELLSWORTH en 1955 (127).

MORSE, COCHRANE & LANDRIGAN (103) ont décelé une forme familiale d'hypoparathyroïdie qui atteignait 5 enfants d'une fratrie de 11. Chez 3 d'entre eux, on retrouvait en outre un trouble de l'absorption de la vitamine B₁₂.

VISAKORPI & GERBER ont observé le cas d'une fillette porteuse d'hypoparathyroïdie et de stéatorrhée (160). Un test de Schilling montrait

que 0,6% de la dose absorbée seulement était excrétés en 48 heures. Quand la calcémie a été rétablie, l'absorption a été meilleure : 9%. Mais après injection de facteur intrinsèque, l'absorption est passée à 25%. On note aussi une achlorhydrie histamino-résistante.

SJOBERG a retrouvé chez une malade l'association hypopara-moniliase-anémie pernicieuse (143).

QUINTO, LEIKIN & HUNG (125) ont rapporté un cas d'association d'anémie pernicieuse à hypoparathyroïdie, maladie d'Addison et moniliase chez une fillette. D'autres membres de la fratrie présentaient une maladie d'Addison. Une origine autoimmune a été évoquée (72).

D- HYPO-HYPERPARATHYROIDIE ET HYPOPARATHYROIDIE AVEC HYPERCALCIURIE

1- L'association assez étonnante de signes d'hypo et d'hyperparathyroïdie a été mise en évidence par COSTELLO & DENT en 1963 (38). D'autres cas furent relatés par la suite en particulier par ALLEN & coll.(4) en 1968. Ils sont caractérisés par :

- des signes biologiques d'hypoparathyroïdie : hypocalcémie, hyperphosphorémie.
- des signes radiologiques d'hyperparathyroïdie (résorption osseuse).

L'évolution est satisfaisante sous traitement vitamino calcique. Sans doute s'agit-il en réalité d'un hyperparathyroïdisme secondaire à une hypocalcémie méconnue, due par exemple à un rachitisme ancien.

Une hypoparathyroïdie transitoire est souvent retrouvée lors du rachitisme en évolution. On a aussi décrit une hypoparathyroïdie vraie associée à un rachitisme (109).

2- Hypercalciurie au cours de l'hypoparathyroïdie

On sait que l'hypocalciurie est classique dans l'hypoparathyroïdie. NEIMANN & MARCHAL décelèrent pourtant une hypercalciurie chez un nourrisson porteur d'hypoparathyroïdie (109).

LELONG, CANLORBE & LAGRUE rapportèrent un fait similaire dans une observation d'hypoparathyroïdie familiale touchant la mère et ses 3 enfants (86).

L'excrétion urinaire du calcium était normale, voire élevée, avant tout traitement. On conçoit la difficulté dans ces conditions d'éviter la néphrocalcinose, problème que l'on essaya de résoudre par des cures de chlorothiazide. La calciurie resta cependant élevée, créant une menace pour l'avenir.

E- ASSOCIATIONS DIVERSES

1- Association moniliase-stéatorrhée-diabète sucré-cirrhose-lithiase biliaire et hypoparathyroïdie.

STICKLER & PEYLA (146) ont relaté le cas d'un garçon bien portant jusqu'à l'âge de 7 ans $\frac{1}{2}$ et ayant par la suite présenté des atteintes multiples.

Le premier trouble apparu fut une stéatorrhée qui ne s'améliorait pas avec un régime sans gluten. A l'âge de 8 ans, l'enfant fut hospitalisé pour une fièvre prolongée. L'examen clinique montre circulation collatérale et hépatomégalie. La cholécystographie de nombreux calculs biliaires. Les examens biologiques et le test d'Ellsworth-Howard ont permis en outre de déceler une hypoparathyroïdie vraie. Il existait une notion de diabète familial et l'on découvrit chez l'enfant glycosurie et hyperglycémie. Une cholécystectomie a été pratiquée : les calculs étaient faits de pigment et cholestérol. Une biopsie du foie a montré des lésions proches d'une cirrhose post nécrotique. Enfin, à l'âge de 9 ans, on mit en évidence une moniliase buccale.

KUNIN (83), ayant retrouvé plusieurs cas où l'on avait également décelé une cirrhose post nécrotique associée à l'hypoparathyroïdie et à une insuffisance surrénale, pensa que le virus de l'hépatite pouvait être à l'origine de l'atteinte endocrinienne.

Un diabète sucré a également été décrit chez un des sujets de la fratrie atteinte d'hypoparathyroïdie, rapportée par GOLDMAN (60).

2- Maladie des inclusions cytomégaliqes

CURTIS a observé en 1962 le cas d'un enfant de sexe féminin, née à terme, chez laquelle ont été découvertes, 8 heures après la naissance, hépatosplénomégalie et pétéchies.

Au 3ème jour de la vie apparaissaient anémie, thrombopénie et ictère ; au 6ème jour, crises convulsives et hypocalcémie.

Lorsque l'enfant eut 1 mois, des cellules à inclusions cytomégali-ques furent retrouvées dans le sédiment urinaire.

Par la suite, on notait une hypocalcémie sévère, hyperphosphorémie, avec correction des troubles par la parathormone.

Bien qu'il n'y ait pas de certitude dans ce cas —il aurait fallu trouver des cellules à inclusions dans la parathyroïde— la relation de cause à effet entre maladie des inclusions cytomégali-ques et hypoparathyroïdie est à envisager.(40).

3- Mucoviscidose

MAC MAHON observa l'association hypoparathyroïdie-insuffisance surrénale-fibrose kystique du pancréas chez un enfant de sexe féminin qui avait présenté dès la naissance hypotrophie et diarrhée persistante (94).

L'hypoparathyroïdie fut diagnostiquée à l'âge de 6ans, la stéatorrhée confirmée à l'âge de 7 ans.

L'enfant avait par ailleurs un Q.I. bas, une cataracte en évolution.

A 18 ans, l'insuffisance surrénale se manifestait et le décès survint à l'âge de 21 ans.

A l'autopsie, il y avait aplasie des parathyroïdes, hypoplasie des surrénales et ovaires, fibrose kystique du pancréas et on trouva un ulcère du duodénum.

Chez un des enfants de la fratrie décrite par MORSE, COCHRANE & LANDRIGAN, le taux d'électrolytes de la sueur était élevé. On peut considérer qu'il s'agissait d'une forme fruste de mucoviscidose (103).

4- Cystinurie et thalassémie

La thalassémie a été rapportée par SUTPHIN chez deux filles et un garçon, enfants issus de cousins germains, hypoparathyroïdiens (148). La cystinurie a été retrouvée par BRODEHL chez deux soeurs dont l'une était atteinte d'hypoparathyroïdie (16).

5- Glaucome congénital (RHYNE & CARRIKER) (129)

Deux faits sont à noter dans cette observation.

- la survenue des premières manifestations d'hypoparathyroïdie chez une fille, en période néonatale. PEDEN avait constaté que ces formes survenaient essentiellement chez les garçons.
- l'association au glaucome congénital qui est également parfois familial.

Il semble s'agir ici d'une coïncidence : association fortuite de deux anomalies congénitales rares l'une et l'autre.

F- SYNDROME DE DI GEORGE

Le syndrome de Di George, à l'inverse des associations qui viennent d'être passées en revue, représente une entité morbide très bien définie.

Il n'a pas de caractère familial.

En 1828, Henry HARRINGTON décrivit le cas d'un enfant mort, à l'âge de 8 jours, lors de phénomènes convulsifs et chez lequel, à l'autopsie, on ne retrouva aucune trace de thymus (65).

En 1959, LOBDELL observa le cas d'un nourrisson, décédé à l'âge de 55 jours, porteur d'une absence congénitale de parathyroïdes et de thymus (89).

DI GEORGE (44) rapprocha cette observation de celle d'une enfant de 2 mois, hospitalisée pour diarrhée, écoulement nasal mucopurulent, hypocalcémie récurrente qui mourut subitement le 3ème jour d'hospitalisation. Son décès avait été attribué à un spasme laryngé mais à l'autopsie on ne décela pas de tissu thymique.

DI GEORGE rapporta ensuite de nouveaux cas qui lui permirent de mieux comprendre le syndrome qui porte son nom.

- Un garçon de 5 mois $\frac{1}{2}$, traité pour hypoparathyroïdie, fut hospitalisé pour méningite. Le décès eut lieu 2 mois plus tard. L'enfant était très hypotrophique et en phase terminale, on nota une lymphopénie. A l'autopsie, le thymus était absent.

- A l'autopsie d'un nourrisson de 10 jours, de sexe féminin, porteur d'une atrésie oesophagienne, on ne retrouva ni thymus, ni parathyroïdes.

En janvier 1965, DI GEORGE a pu pratiquer une étude des fonctions immunitaires chez un enfant porteur du syndrome qui devait mourir à l'âge de 16 mois $\frac{1}{2}$, en novembre 1965.

L'enfant présentait diarrhée, otite moyenne, moniliase buccale et une hypotrophie considérable.

Les explorations ont montré une altération de l'immunité cellulaire :

- L'enfant n'a pas développé d'hypersensibilité retardée au candida et au 2-4 dinitrochlorobenzène.
- Il n'a pas rejeté d'homogreffes cutanées, pratiquées à l'âge de 8 et 11 mois.
- On n'a pu obtenir de transfert lymphocytaire de la sensibilité tuberculinique, ni de stimulation blastogénique des lymphocytes par la phyto-hémagglutinine.

Enfin, en phase terminale existait une lymphopénie.

Parmi les autres cas rapportés, mention est à faire de celui de HUBER & coll. (71) au cours duquel, quoique les fonctions immunitaires n'aient pas été étudiées en détail, le développement d'une résistance à la parathormone témoigne vraisemblablement d'une réponse immunitaire de type humoral.

La calcithérapie permettant, en première analyse tout au moins, de pallier les effets de l'hypoparathyroïdie, la gravité extrême du syndrome de DI GEORGE tient avant tout au déficit de l'immunité cellulaire lié à l'aplasie thymique. Sans envisager tous les problèmes ainsi posés, signalons les résultats favorables, du moins dans l'immédiat, obtenus à la suite d'une transplantation du thymus foetal (7, 33). La greffe de cellules immuno-compétentes représente ici le seul traitement logique, en dépit du risque qu'elle peut faire courir d'une immunisation du greffon contre l'hôte avec ses graves conséquences.

- ASSOCIATIONS DE LA PSEUDOHYPOPARATHYROÏDIE ET DE LA PSEUDO-PSEUDO-HYPOPARATHYROÏDIE

Les associations de la pseudo-hypoparathyroïdie sont au moins pour une part assez différentes de celles de l'hypoparathyroïdie vraie. En revanche, les mêmes associations peuvent s'observer indifféremment dans la pseudo-hypo-parathyroïdie et la pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie. On le comprend aisément en admettant que les deux maladies n'en font qu'une, comme on le montrera plus loin.

A- ASSOCIATION A DES ATTEINTES ENDOCRINIENNES

1- L'association hypothyroïdie-pseudohypoparathyroïdie est facilement méconnue, l'une pouvant masquer l'autre puisque certaines anomalies morphologiques et le retard psychique appartiennent aux deux. Elle a été décelée dans plusieurs observations. Il est à noter que l'hypothyroïdie est ici liée à un déficit en TSH : ce qui la distingue des cas décrits d'hypothyroïdie associée à l'hypoparathyroïdie vraie.

COHEN & DONNELL (35) ont décrit, en 1960, le cas d'une fillette qui, âgée de 10 ans, leur était adressée pour obésité, retard mental, déficience visuelle liée à des opacités cristalliniennes.

La pseudohypoparathyroïdie avait été diagnostiquée à l'âge de 5 ans devant une calcémie basse et une phosphorémie élevée.

Les examens pratiqués 5 ans plus tard ont montré un taux de fixation thyroïdienne d'iode et un taux radioactif d'iode protéique abaissés, se relevant sous TSH.

L'extrait thyroïdien a amélioré le comportement. La calcémie est restée difficile à équilibrer sous traitement vitaminocalcique.

TURNER & TAKAMURA (158) ont rapporté le cas d'un garçon de 13 ans chez qui l'hypothyroïdie avait été mise en évidence la première, à l'âge de 10 ans, devant le retard psychomoteur et statural, la macroglossie, la sécheresse de la peau, signes auxquels s'ajoutaient des manifestations de tétanie. L'extrait thyroïdien fut pris pendant un an sans grande amélioration clinique. A 13 ans, les auteurs constatent la persistance des crises de

tétanie, la brachymétacarpie, les calcifications sous-cutanées, enfin l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie. Le phosphore urinaire ne répond pas à la parathormone. TURNER & TAKAMURA ajoutent alors le diagnostic de pseudohypoparathyroïdie à celui d'hypothyroïdie. L'hypothyroïdie semble là encore liée à un déficit en TSH, puisque la fixation thyroïdienne d'iode radioactif est multipliée par 10 sous TSH.

En 1967, WINNACKER, BECKER & MOORE (166) posent le diagnostic de pseudohypoparathyroïdie chez un sujet plus âgé ; il s'agit d'un homme de 45 ans qui présente plusieurs signes évocateurs : calcémie basse — elle avait été contrôlée et était normale deux ans auparavant — visage arrondi, cou court, Q.I. de 85%, cataracte et calcifications des ganglions de la base.

Les signes d'hypothyroïdie étaient si discrets (peau sèche, lenteur du geste) qu'ils ne pouvaient guère attirer l'attention chez un pseudohypoparathyroïdien.

Néanmoins, on trouva une diminution nette de la fixation thyroïdienne d'iode radioactif, du FBI, de la thyroxine, chiffres se relevant sous TSH.

Par ailleurs, le dosage de la TSH sérique montrait des traces indosables.

Les auteurs, reprenant les cas décrits antérieurement, pensent que l'association de ces deux affections, rares l'une et l'autre : déficit en TSH, pseudohypoparathyroïdie, ne provient pas d'une coïncidence.

En 1969, ZISMAN & LOTZ (168) rapportent deux cas de pseudo-hypoparathyroïdie et d'hypothyroïdie associée. Chez deux de leurs malades (garçon de 26 ans et fille de 12 ans), pseudohypoparathyroïdiens, la fixation thyroïdienne d'iode radioactif, qui était basse, tripla sous TSH et la TSH sérique était indétectable par la méthode radio-immunitaire.

L'association de la pseudohypoparathyroïdie et d'un déficit en TSH est sans doute plus fréquente qu'on ne le croit. Dans beaucoup de cas, l'hypothyroïdie est suspectée sans que les investigations soient assez complètes pour autoriser une conclusion. Aussi WINNACKER & al. (166) suggèrent-ils que le déficit en TSH soit recherché chaque fois qu'existe une pseudohypoparathyroïdie.

L'étiologie reste à établir. Peut-être s'agit-il d'une affection génétique à expressivité variable, peut-être un dépôt de calcium détruit-il les cellules cérébrales produisant la TSH (166).

2- Insuffisance surrénale

Nous n'avons pas retrouvé de cas d'association véritable mais les 17 cétostéroïdes peuvent être abaissés dans la pseudo-hypoparathyroïdie (96, 166).

3- Insuffisance gonadique

VAN DER WERFF TEN BOSCH (159) sur 8 cas de pseudo-pseudohypoparathyroïdie, de diagnostic d'ailleurs parfois difficile, a trouvé chez 3 filles, une dysgénésie gonadique avec aménorrhée primaire et sexe nucléaire mâle.

Chez une autre fille, le sexe chromatinien ne fut pas déterminé mais il existait un aspect extérieur évocateur de dysgénésie gonadique.

ENGEL (49) a rapporté un cas d'association du syndrome de Turner, avec aplasie gonadique, à la pseudopseudohypoparathyroïdie.

Quelques caractères morphologiques sont communs à ces deux maladies: courte stature, brachymétacarpie. Les calcifications sous-cutanées et le retard mental sont également parfois présents dans le syndrome de Turner.

Il est possible que dans certains cas, un syndrome de Turner associé à la dystrophie d'Albright ait été méconnu en l'absence de détermination du caryotype et du sexe chromatinien.

JACKSON (74) a décrit le cas d'une femme atteinte de pseudo-hypoparathyroïdie, stéatorrhée et aménorrhée, liée cette fois à un déficit en FSH.

4- Diabète

NAGANT de DEUXCHAISNES a rapporté l'observation d'une jeune fille de 26 ans, arriérée, atteinte d'une pseudo-pseudohypoparathyroïdie associée à des endocrinopathies diverses : dysgénésie gonadique, diabète léger et phéochromocytome.

L'examen de la malade révéla en outre un épiphysite vertébrale et des hémangiomes.

Le phéochromocytome avait été diagnostiqué cliniquement et biologiquement. Il était uniquement noradrénalino.sécrétant. On pratiqua l'excision d'un phéochromocytome intervertébroaortique mais les accès hypertensifs se répétèrent et la malade décéda. A l'autopsie, on retrouva deux autres phéochromocytomes para-aortiques.

La mère de cette jeune fille était diabétique (108).

Dans deux autres observations, NAGANT de DEUX CHAISNES découvre qu'un diabète accompagne la pseudo-pseudohypoparathyroïdie.

L'association du diabète à la pseudohypoparathyroïdie a été aussi mise en évidence plusieurs fois.

BERARDINELLI (11) relate l'histoire d'une jeune fille qu'il vit à l'âge de 16 ans $\frac{1}{2}$ et pour laquelle un diagnostic d'épilepsie avait été porté à l'âge de 4 ans. Un oncle de l'enfant, médecin, avait pourtant pensé à une tétanie hypoparathyroïdienne. L'hypocalcémie s'associait à quelques anomalies morphologiques.

Il s'agissait vraisemblablement d'une pseudo-hypoparathyroïdie mais on ne put pratiquer le test d'Ellsworth Howard en raison de la très grande anxiété de la malade. La parathormone intra musculaire ne provoqua aucune amélioration clinique. La vitamine D₂ eut une action favorable. On put démontrer chez la malade l'existence d'un diabète insipide discret et d'une diminution de la tolérance au glucose.

5- Pseudo-hypo-hyperparathyroïdie

SINGLETON & TENG (142), en 1962, ont relaté l'observation d'un garçon de race noire, alors âgé de 10 ans, qui souffrait de crises de tétanie depuis 5 ans.

A l'examen clinique, on notait l'existence d'un signe de Chvostek mais il n'y avait pas d'anomalies morphologiques. L'examen biologique montrait l'hypocalcémie, l'hyperphosphorémie, l'hypocalciurie, l'hypo-phosphaturie. L'épreuve d'Ellsworth Howard pratiquée à trois reprises avec trois lots différents de parathormone était négative.

A l'examen radiographique, on a constaté une accentuation généralisée de la trame avec résorption de petites travées osseuses. Sur les clichés de la mandibule, l'absence de lamina dura traduit la déminéralisation squelettique. Au niveau des phalanges, la déminéralisation corticale donne aux contours un aspect de dentelle, en particulier sur la seconde phalange.

KOLB & STEINBACH (82) ont décrit un cas similaire et proposé le terme de "pseudo-hypohyperparathyroïdie".

De tels faits sont assez aisés à comprendre si l'on admet que dans la pseudohypoparathyroïdie la sécrétion d'hormone parathyroïdienne est normale et peut être élevée : le trouble portant sur la réceptivité du tubule rénal, "organe-cible", alors qu'il semble qu'en général la réponse du tissu osseux à l'action de la parathormone soit normale : d'où accentuation de la résorption ostéoclastique.

A noter que dans l'un des trois cas originaux d'ALBRIGHT, la biopsie des parathyroïdes avait montré une hyperplasie à considérer comme réactionnelle. Les clichés du squelette montraient une image d'ostéite fibreuse généralisée.

B- PSEUDO-HYPOPARATHYROIDIE ET STEATORRHEE

Nous avons vu, à propos des insuffisances gonadiques, que JACKSON (74) mit en évidence l'association pseudohypoparathyroïdie-stéatorrhée chez une jeune femme de 32 ans qui a présenté par la suite une aménorrhée liée à un déficit en FSH. Une diarrhée persistant depuis quelques mois et une tétanie d'apparition récente avaient conduit à l'hospitalisation de cette malade. Comme pour l'hypoparathyroïdie, c'est l'hyperphosphorémie inattendue au cours d'une stéatorrhée qui mena à la découverte de la pseudohypoparathyroïdie associée. Il n'y avait aucune anomalie morphologique mais la phosphaturie n'était pas modifiée par l'injection de parathormone. On décela une anémie hypochrome, un déficit en enzymes pancréatiques mais le tableau clinique n'a pas permis de conclure à une cause pancréatique primitive.

LOWE (91) a rapporté un cas similaire. Il s'agissait d'une fillette chez laquelle s'étaient révélés dès les premiers mois de la vie tétanie, stéatorrhée et déficit en enzymes pancréatiques. L'auteur suggère que l'hypocalcémie liée à la stéatorrhée avait provoqué une hypersécrétion de parathormone et que le tubule rénal avait fini par y devenir réfractaire.

C- OSTEOCHONDRODYSTROPHIE

Un cas d'ostéochondrodystrophie en relation avec une pseudo-hypoparathyroïdie a été présenté par GARCEAU & MILLER en 1956 (54).

En 1944, des déformations des hanches et des genoux ont conduit à pratiquer une ostéotomie tibiale et fémorale bilatérale chez leur malade alors âgée de 5 ans $\frac{1}{2}$. En 1949, l'enfant souffre de diverses manifestations tétaniques qui font vérifier la calcémie et découvrir la pseudo-hypoparathyroïdie.

Les déformations osseuses s'accroissent dans les années suivantes: épaississement de la voûte crânienne, ostéochondrodystrophie créant un tableau proche de la maladie de Morquio, mais finissent par s'améliorer grâce à un traitement par le dihydrotachystérol.

SERINGE(140) a rapporté l'association à la dystrophie d'Albright de radius curvus et d'une coloration bleue des clérotyques.

D- PSEUDO-HYPOPARATHYROIDIE ET MONILIASES

L'absence de moniliase dans la pseudo-hypoparathyroïdie est généralement considérée comme un caractère distinctif qui l'oppose à l'hypoparathyroïdie. Quelques observations ont cependant été rapportées (53).

CHAPITRE IV

ETIOLOGIE ET CLASSEMENT

DE LA PSEUDO-HYPOPARATHYROIDIE ET DES HYPOPARATHYROIDIES

I- LA PSEUDO-HYPOPARATHYROIDIE

A- LA DYSTROPHIE D'ALBRIGHT MALADIE FAMILIALE GROUPANT PSEUDO HYPOPARATHYROIDIE ET PSEUDO-PSEUDO-HYPOPARATHYROIDIE.

C'est en partant de l'étude de l'hypoparathyroïdie qu'il y a bientôt trente ans, Albright en sépara la pseudo-hypoparathyroïdie (3). Aujourd'hui, celle-ci, sous le nom généralement accepté de dystrophie d'ALBRIGHT, se présente comme une entité morbide bien définie séméiologiquement, étiologiquement et physiopathologiquement. Quelques indications à ce sujet ont déjà été données plus haut (pp. 35-36 et 52-7).

La pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie de son côté ne constitue sans doute que l'un des aspects que peut prendre la dystrophie d'Albright. Plusieurs observations concernent des sujets chez lesquels fut porté en premier lieu le diagnostic de pseudo-hypoparathyroïdie et qui, plus tard, la calcémie s'étant normalisée, présentèrent un tableau typique de pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie (53). D'autre part, la coexistence de pseudo-hypo-parathyroïdie et de pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie dans une même famille a parfois été signalée (31 , 132). Les fluctuations de la calcémie peuvent enfin donner temporairement l'allure d'une pseudo-hypo-parathyroïdie à un cas étiqueté pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie (58 , 115). Dans un cas de MAUTAÏEN & Coll. (99), une période de normocalcémie d'une durée de 6 ans a été précédée et suivie de manifestations d'hypocalcémie. En un mot, la pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie dont la symptomatologie ne se distingue de celle de la pseudo-hypoparathyroïdie que par l'absence d'hypocalcémie, d'hyperphosphorémie et de leurs conséquences fait partie du même cadre nosologique et génétique (31 , 53 , 96 , 132, 139).

Depuis la description princeps, la dystrophie d'Albright n'a cessé d'apparaître comme une maladie familiale plus fréquente chez les filles , avec en contre partie une gravité plus grande dans le sexe masculin (53).

Pour ELRICK & ALBRIGHT (48), la dysgénésie se décompose en trois éléments dont chacun est sous la dépendance d'un gène différent : chondrodysplasie, calcifications sous-cutanées, résistance du syndrome biologique à la parathormone.

On tend plutôt aujourd'hui à incriminer, avec SCHWARZ & MANN (139, 96), un gène unique localisé sur le chromosome X, la transmission se faisant suivant le mode dominant avec expressivité variable. On note en effet une nette prédominance féminine. Les cas où la maladie aurait été transmise de père à fils sont exceptionnels. Cependant leur existence a fait envisager par certains l'hypothèse d'une transmission autosomique (59, 144 bis). Une observation de JANCAR de "pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie" attribuée à une aberration chromosomique (75) est à signaler.

B- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PSEUDO-HYPO-PARATHYROIDIE

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour rendre compte de l'hypocalcémie dans la pseudo-hypo-parathyroïdie. L'individualité et l'unité de celle-ci ont d'ailleurs longtemps été discutées (132).

Pour ALBRIGHT, le fait majeur est l'insensibilité du tubule rénal, organe-cible, à l'action de la parathormone. Cependant d'autres mécanismes ont été invoqués.

- Une production accrue de thyrocalcitonine a été parfois mise en évidence (155). . Mais la présence fréquente d'une hyperphosphatémie dans la pseudo-hypo-parathyroïdie va mal avec l'hypothèse d'un trouble lié à un excès de calcitonine (68). D'autre part l'exérèse de la thyroïde chez deux sujets atteints de pseudo-hypo-parathyroïdie n'a provoqué qu'une élévation transitoire de la calcémie.

- On a aussi pensé que la parathormone pouvait exister sous une forme biologiquement inactive. En fait, la parathormone de sujets pseudo-hypo-parathyroïdiens provoque l'hypercalcémie chez l'animal.

- L'éventualité d'un trouble du métabolisme de la vitamine D a été envisagée (126) mais n'a pas trouvé de confirmation.

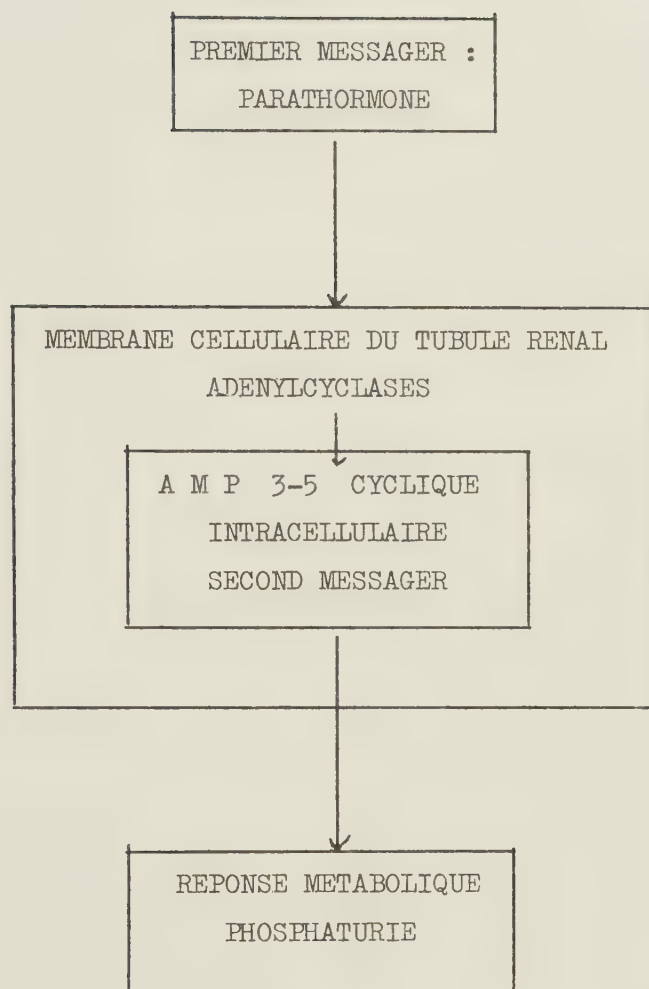
- On a enfin incriminé la neutralisation de la parathormone par des anticorps spécifiques mais aucun argument n'est venu étayer ce point de vue. Aujourd'hui, la conception d'ALBRIGHT a trouvé un appui décisif dans les résultats de deux sortes de recherches.

D'une part les méthodes radio-immunologiques ont montré que la parathormone circule en excès chez les pseudo-hypoparathyroïdiens (155). Elle ne cesse d'être décelable que lorsque la calcémie dépasse 120 mg/l., au cours d'une perfusion calcique, le "rétro-contrôle" ayant joué.

D'autre part, des travaux récents ont montré que le mécanisme pathologique de la pseudo-hypo-parathyroïdie réside en l'absence de formation d'adénosine cyclique 3-5 monophosphate (AMP cyclique) sous l'action de la parathormone (30, 147).

L'AMP cyclique joue un rôle d'information hormonale. Au niveau des membranes cellulaires du tissu récepteur, des adényl-cyclases, spécifiques de l'hormone correspondante, assurent la formation d'AMP cyclique intracellulaire, substance elle-même dépourvue de spécificité. C'est sous l'effet du message de cet AMP cyclique que le récepteur répondra à l'hormone. Ce mécanisme est commun à plusieurs hormones. Dans le cas du tubule rénal, la réponse des cellules à la parathormone sera la phosphodiurèse (Tableau I). Il semble que la parathormone stimule d'abord l'adénylcyclase ou plutôt les adénylcyclases des tubules du cortex rénal (100).

D'autre part, l'injection de doses importantes de parathormone augmente l'excrétion urinaire du guanosine 3-5 monophosphate (GMP cyclique). Le rôle de celui-ci n'a pas été établi jusqu'à présent (147).

TABLEAU I

CHASE & Coll. (30) ont étudié l'excrétion urinaire de l'AMP cyclique dans les conditions basales et après perfusion de parathormone, chez des malades atteints de pseudo-hypoparathyroïdie, pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie, hypoparathyroïdie idiopathique et chirurgicale et aussi chez les sujets normaux.

L'excrétion basale est au dessous de la normale dans les hypoparathyroïdies ainsi que dans la pseudohypoparathyroïdie hypocalcémique. Elle n'est élevée que dans la "pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie" c'est-à-dire la dystrophie d'Albright normocalcémique.

L'injection de parathormone provoque une augmentation marquée de l'AMP cyclique urinaire chez tous les sujets, sauf ceux qui sont atteints de pseudo-hypoparathyroïdie.

Au total, dans la pseudo-hypoparathyroïdie :

- la parathormone circule en quantité variable mais généralement importante, sa sécrétion répondant normalement au contrôle physiologique lié à la calcémie.

- l'étude de l'excrétion urinaire de l'AMP cyclique, en réponse à l'injection de parathormone, est une méthode sensible de diagnostic de la pseudo-hypoparathyroïdie. Elle met en évidence l'absence d'élévation d'AMP cyclique par défaut de réponse du tubule rénal. Il y a tout lieu de penser que dans la pseudo-hypoparathyroïdie, "l'erreur métabolique" porte sur les adénylcyclases membranaires chargées d'élaborer cet AMP cyclique messenger.

II- LES HYPOPARATHYROIDIES

La situation respective de l'hypoparathyroïdie vraie et de la pseudo-hypoparathyroïdie apparaît aujourd'hui claire. Mais en dépit de leur unité physiopathologique, les hypoparathyroïdies se rencontrent dans des circonstances très diverses et leur classement se heurte à de grandes difficultés.

La maladie peut débuter dans les premiers jours de la vie. Le diagnostic peut alors être délicat entre l'hypoparathyroïdie chronique et une tétanie néo-natale transitoire plus fréquemment rencontrée (8, 41, 107).

Dans quelle mesure l'hypocalcémie et la tétanie du nouveau-né sont-elles sous la dépendance d'une insuffisance parathyroïdienne passagère ? La question a été souvent posée et nous ne la reprendrons pas ici. Signalons seulement qu'à côté de l'insuffisance parathyroïdienne par immaturité décrite chez le nouveau-né, une place est à faire à l'hypoparathyroïdie réactionnelle liée à une hyperparathyroïdie de la mère (1, 21).

Le phénomène, dans les cas publiés par BUCHS (20, 21) s'est reproduit à trois naissances successives : la mère atteinte d'hyperparathyroïdie ayant eu à trois reprises des garçons atteints à la période néo-natale de tétanie par hypoparathyroïdie. C'est à tort qu'à un moment où le diagnostic d'hyperparathyroïdie n'avait pas encore été fait chez la mère, on avait attribué à la maladie des nouveau-nés, une origine génétique. Dans d'autres cas, l'hypoparathyroïdie ne se manifeste que tardivement voire à l'âge adulte. Par ailleurs, les associations morbides variées qui peuvent se rencontrer, passées en revue plus haut, sont d'interprétation souvent difficile. Enfin, l'étiologie des hypoparathyroïdies, souvent obscure, est certainement disparate : l'origine génétique évidente dans nombre d'observations étant ailleurs hors de cause.

A- LA CLASSIFICATION DE V. PEDEN (119)

La nosologie des hypo-parathyroïdies a fait l'objet d'un travail d'ensemble à l'occasion de l'étude de deux cas néonataux observés chez des frères. L'enquête familiale, faisant apparaître de nombreux autres cas, donnait toute sa valeur à l'atteinte exclusive du sexe masculin. La grand 'mère avait elle-même noté : "aucune fille n'a eu de crises, seulement des garçons ; aucun enfant des fils n'a été malade".

V. PEDEN définit ainsi une forme d'hypoparathyroïdie à début néonatal, à transmission héréditaire liée au sexe. Elle reprit dix observations déjà publiées d'hypoparathyroïdie à début néonatal, ne faisant pas partie d'un ensemble malformatif et constata qu'une seule, celle décrite par RHYNE (129) concernait une fille.

En revanche, dans le groupe précédemment étudié par LOBDELL (89), l'hypoparathyroïdie néonatale s'associait à diverses malformations , le nombre de garçons atteints était égal à celui des filles.

V. PEDEN proposa alors la classification suivante :

I- Formes à atteinte précoce :

- a- liée au sexe, n'atteignant que les garçons.
- b- non liée au sexe : absence congénitale de parathyroïdes, associée à diverses anomalies.

II- Formes à atteinte plus tardive ;

- 1- familiales
 - a- avec maladie d'Addison
 - b- sans maladie d'Addison
- 2- non familiales
 - a- avec maladie d'Addison
 - b- sans maladie d'Addison

TAITZ (151) étudiant 21 observations de forme à début néonatal trouve que dans la première année de la vie, il y a deux fois plus de garçons que de filles, ce qui peut cadrer avec l'hypothèse de PEDEN :

- un groupe comprend uniquement les garçons ; c'est la forme à hérédité récessive liée au sexe

- l'autre groupe comptant autant de garçons que de filles. Depuis la publication de V. PEDEN cependant, la connaissance des hypoparathyroïdies a fait suffisamment de progrès pour que, quoique de nombreuses obscurités subsistent, on puisse tenter de délimiter avec plus de précision le champ des hypoparathyroïdies d'origine génétique et les séparer des hypoparathyroïdies liées à d'autres causes.

B- LES HYPOPARATHYROÏDIES D'ORIGINE GENETIQUE

1- Hypoparathyroïdie liée au sexe et hypoparathyroïdie par hérédité autosomique.

La forme d'hypoparathyroïdie caractérisée à début précoce et se transmettant par hérédité récessive liée au sexe est exceptionnelle. Il semble, contrairement au schéma de V. PEDEN, qu'elle ne représente pas la totalité des hypoparathyroïdies chroniques à début néo-natal. En fait, de l'étude de nombreux cas familiaux, se détache un type d'hypoparathyroïdie ne s'accompagnant pas de maladie d'Addison et qui semble lié à une hérédité autosomique récessive (tableau II).

Nos deux observations ressortissent à ce type.

HYPOPARATHYROIDIE CHEZ PLUSIEURS MEMBRES D'UNE MEME FRATRIE
SANS INSUFFISANCE SURRENALE ASSOCIEE

AUTEURS	ANNEE PREMIERE PUBLICATION	NOMBRE D'ENFANTS ATTEINTS	SEXE	AGE DE DEBUT
CAMP	1947	2	♀ ♀	6 ans 3 ans
GOLDMAN	1952	3	♂ ♂ ♂	15 ans 32 ans 30 ans
HANSTED & BRANDT	1953	2	♀ ♀	5 ans 2 ans $\frac{1}{2}$
FORBES	1956	2	♀ ♂	2 ans $\frac{1}{2}$ 3 ans $\frac{1}{2}$
CHAPTAL & coll.	1960	3	♂ ♀ ♀	4 ans 2 ans quelques mois
LELONG & coll.	1962	3	♂ ♀ ♂ même mère père différent	? 14 mois premiers jours de la vie
TAYBI & KEELE	1962	2	♀ ♀	3 ans 10 ans
BERTHENOD & coll.	1964	5	♂ même père mère différente ♀ ♀ ♀ ♀	? 10 mois ? 6 mois ?

<u>AUTEURS</u>	ANNEE PREMIERE PUBLICATION	NOMBRE D'ENFANTS ATTEINTS	SEXE	AGE DE DEBUT
BENSON & PARSONS	1964	2	♀ ♂	1 an 5 jours
SJOBERG	1966	2	♂ ♀	6 ans 2 ans
BRODEHL & coll.	1967	3	♀ ? ?	6 ans décédé 9 ans décédé 9 mois
HALLSTROM	1967	2	♀ ↗	8 ans 5 ans
BRONSKY & coll.	1968	3	♀ ↗ ♂	? 11 ans 21 ans
RICHTER & CHUTORIAN	1968	2	♂ ♀	7 ans 2 ans
NIKLASSON	1970	2	♀ ♀	premiers mois
GORODISCHER & ACETO	1970	2	♀ ↗	Période néo-natale décédé 4 jours
Observations présentées ci-dessus	1971	2	♀ ♀	5 ans 2 ans

Parmi les cas publiés, signalons celui de GOLDMAN (1952) (60) qui retrouve une atteinte familiale chez trois frères, âgés respectivement de 32, 30, 28 ans lors de la découverte de l'hypoparathyroïdie. L'ainé est également porteur de diabète sucré comme le père. L'auteur pense que, dans cette famille, la transmission de la maladie s'est faite suivant le mode récessif. La place nosologique de ces cas est en fait discutée car un grand père et un oncle paternels sont traités pour insuffisance surrénale.

HANSTED & BRANDT, en 1953, décrivent une hypoparathyroïdie familiale chez deux soeurs (64). La première présente des troubles depuis l'âge de 5 ans mais le diagnostic n'est fait qu'à l'âge de 19 ans. Pour la cadette, les signes sont nets dès l'âge de 2 ans $\frac{1}{2}$. La jumelle de celle-ci est indemne.

Dans les cas rapportés par CHAPTAL & Coll. (27), l'ainé de deux filles est vu la première à l'âge de 4 ans 4 mois ; elle a présenté une candidose buccale à 2 ans et des crises convulsives depuis peu. Le diagnostic d'hypo-para-thyroïdie est porté. La soeur, âgée de 1 an, est également atteinte d'hypo-para-thyroïdie. Le frère aîné n'a jamais été hospitalisé mais a été traité pour mycose et diarrhée. Les signes biologiques sont en faveur d'une hypoparathyroïdie. Les parents sont cousins germains. L'examen permet de préciser que la mère a une hypo-parathyroïdie fruste. En raison de la consanguinité, l'auteur pense qu'il peut s'agir d'une transmission récessive autosomique.

LELONG & Coll. (85, 86) rapportent une histoire familiale quelque peu analogue à la précédente, découverte à l'occasion de l'hospitalisation de Martine G., âgée de 4 ans, pour hématurie, en 1959.

Dans les antécédents existe une crise convulsive à l'âge de 14 mois. L'hypoparathyroïdie est mise en évidence devant l'agitation, le signe de CHVOSTECK et des signes biologiques concluants. La signification de l'hématurie qui a débuté à l'âge de 2 ans $\frac{1}{2}$ reste obscure malgré deux biopsies rénales pratiquées en 1961 et 1967. On pense qu'il s'agit d'une

néphrite interstitielle chronique peu évolutive. Le demi-frère aîné, Alain, né d'un père différent, est vu à l'occasion de l'hospitalisation de Martine. On retrouve l'existence de troubles du comportement dans la première enfance. Les examens permettent d'affirmer une hypoparathyroïdie modérée. Le plus jeune frère, Daniel, naît en 1960 et une tétanie néonatale est diagnostiquée dès le 3ème jour de la vie. La mère, Lucette G., présente une hypoparathyroïdie fruste. Le père de Martine et Daniel ont une calcémie assez basse (86 mg).

TAYBI & KEELE (1962) (156) rapportent un cas d'hypoparathyroïdie chez deux soeurs. La première, âgée de 16 ans, a été traitée pour des convulsions dans la petite enfance ; elle a également subi 4 laparotomies pour une pseudo obstruction intestinale. L'autre, âgée de 11 ans, est suivie pour crampes et crises convulsives depuis 3 ans.

Dans la famille étudiée par BENSON & PARSONS (1964) comme dans celles de CHAPTAL & LELONG, la mère présente une hypoparathyroïdie. Un fils est atteint d'oedème généralisé dès sa naissance et convulse au 5ème jour. La soeur, plus âgée, a été traitée pour des convulsions à l'âge de 1 an (10).

BERTHENOD & Coll. (12) font le diagnostic d'hypoparathyroïdie chez une enfant de 9 ans qui présentait des crises convulsives depuis l'âge de 6 mois, suivies de l'apparition d'absences avec tracé de petit mal à l'âge de 8 ans. Cette fillette avait deux frères et une soeur : un garçon de 14 ans porteur d'une hypoparathyroïdie discrète, un garçon de 12 ans au quotient intellectuel bas, une fille de 4 ans $\frac{1}{2}$, hypotrophique avec une calcémie à 95 mg/litre. En outre, le père avait eu, d'un premier lit, deux enfants : un garçon de 19 ans chez lequel on découvre calcémie basse, phosphorémie élevée et lésions dentaires d'hypoparathyroïdie, une fille de 17 ans, normale.

BRONSKY (1968) décrit une hypoparathyroïdie chez deux frères. Pour l'un, le diagnostic est fait à l'âge de 11 ans. Son frère, alors âgé de 14 ans est bien portant mais il développe, à 21 ans, une hypoparathyroïdie. Une soeur, plus âgée, est morte à l'âge de 19 ans, atteinte de

retard mental, convulsions et troubles visuels (19).

RICHTER & CHUTORIAN (130) rapportent une observation d'hypoparathyroïdie chez deux soeurs. L'une est hospitalisée à l'âge de 2 ans pour crises convulsives et l'hypoparathyroïdie est rapidement mise en évidence. La soeur de 7 ans présentera 3 mois plus tard des troubles conduisant au même diagnostic.

GORODISCHER & coll. étudient le cas d'une schizophrène hypoparathyroïdienne chez laquelle le traitement ne semble pas avoir été bien suivi. Son premier enfant est une fille atteinte de déminéralisation osseuse liée probablement à un hyperfonctionnement compensateur de la parathyroïde foetale⁽¹⁾. Le second enfant, une fille, présente une tétanie néo-natale qui persiste après le 3ème mois : ce qui permet d'éliminer une forme simple et transitoire. Le troisième enfant est un prématuré de sexe masculin chez qui on constate au 3ème jour de la vie une hypocalcémie nette. Il meurt, le lendemain, de méningite purulente. A l'autopsie, les parathyroïdes sont petites, compte tenu de l'âge gestationnel (62).

L'histoire familiale n'a pu être étudiée, les enfants étant de père inconnu. Les auteurs cherchant à parvenir à une interprétation génétique de ces cas envisagent diverses hypothèses. Il ne peut de toutes façons s'agir d'hérédité liée au sexe du type PEDEN puisque sur deux enfants touchés, il y a une fille.

NIKLASSON (111) rapporte une observation d'hypoparathyroïdie précoce survenant chez deux soeurs dans les premiers mois de la vie. Plusieurs faits sont notables.

- L'association aux signes habituels d'hypoparathyroïdie d'une hypomagnésémie qui se normalise chez l'une des soeurs grâce au traitement par la parathormone.

- Le contexte familial : les parents sont cousins germains. La mère a présenté des convulsions dans l'enfance. Plusieurs de ses frères et soeurs sont morts au cours d'un état convulsif.

L'hypothèse d'une transmission récessive autosomique est ici encore retenue.

On voit ainsi se dégager une forme d'hypoparathyroïdie familiale différente de l'hypoparathyroïdie familiale liée au sexe, individualisée par V. PEDEN. Toutefois, l'opposition marquée par celle-ci entre l'hypoparathyroïdie familiale liée au sexe, à début néonatal, et l'hypoparathyroïdie non liée au sexe, à début tardif, n'est pas confirmée par l'analyse de ces observations, dont plusieurs ont donné lieu à des manifestations d'hypocalcémie dès les premiers jours de la vie (10, 62, 85, 111).

Du point de vue génétique, les cas envisagés paraissent bien à transmission autosomique. Le grand nombre de cas observés dans une même fratrie plaide en faveur d'une hérédité récessive ainsi que la fréquence relative de la consanguinité (27, 111). Celle-ci se rencontre également dans deux observations isolées (104, 137) qui relèvent vraisemblablement de la même origine.

Dans plusieurs des familles étudiées, un des parents présente des symptômes plus ou moins nets d'hypoparathyroïdie (10, 27, 62, 85). Il est donc à penser que, comme dans beaucoup de cas d'hérédité apparemment récessive, les hétérozygotes ne sont en fait pas toujours indemnes ; les formes les plus nettes demeurant l'apanage des homozygotes. Il s'agirait en fait plutôt d'hérédité dominante avec pénétrance variable.

2- Hypo-para-thyroïdie associée à une insuffisance surrénale

Les formes familiales d'hypoparathyroïdie associée à une insuffisance surrénale semblent à beaucoup mériter une place particulière. Les publications à ce sujet remontent à 1943 avec les observations d'une part de TALBOT & BUTLER (152), d'autre part de SUTPHIN & ALBRIGHT (148) chez trois enfants dont les parents étaient cousins germains.

CRAIG & coll. (1955) (39) ont rapporté deux observations d'association insuffisance surrénale, candidose, hypoparathyroïdie à caractère familial, chez deux garçons. L'un d'eux avait une soeur atteinte de moniliase et maladie d'Addison (TALBOT-SOBEL & coll. (153)). L'autre avait un frère suivi par COLLINS & WILLIAMS (36) pour une hypoparathyroïdie avec candidose et syndrome coeliaque.

MORSE, COCHRANE & LANDRIGAN (1961) découvrent une hypoparathyroïdie chez cinq enfants d'une fratrie de onze (103). Deux d'entre eux présentent des signes d'insuffisance surrénale. Tous ont un taux élevé d'électrolytes dans la sueur. Une consanguinité, à vrai dire lointaine, est trouvée entre les parents. Une tante semble avoir été atteinte d'hypoparathyroïdie. Deux oncles paternels ont, comme les enfants, une anodontie. Au total, dans cette famille, s'associent à l'hypoparathyroïdie et à l'insuffisance surrénale deux autres anomalies d'origine vraisemblablement génétique : anodontie et taux élevé d'électrolytes dans la sueur.

KENNY & HOLLIDAY (1964) (79) observent chez une fillette l'association moniliase-hypoparathyroïdie-maladie d'Addison-thyroïdite d'Hashimoto. Des anticorps antithyroïde et antisurrénale sont mis en évidence chez cette malade. Sa soeur est atteinte de moniliase et hypoparathyroïdie : on ne retrouve pas chez elle d'anticorps anti-parathyroïdiens. Des anticorps anti-thyroïdiens sont décelés chez le père.

HIEKKALA (1964) (67) a suivi trois soeurs atteintes du syndrome hypoparathyroïdie-Addison-moniliase. Une autre soeur présente hypoparathyroïdie et moniliase. Les parents sont bien portants et non consanguins.

QUICHAUD & MASSY (124, 98) ont décelé le "triple syndrome" chez un garçon de dix ans. La soeur aînée avait été traitée pour candidose à l'âge de 6 semaines, "crises de torsion" à l'âge de 10 mois et était morte à 4 ans.

MARIANI & BERNARD (1970) rapportent une observation d'insuffisance surrénale et hypoparathyroïdie chez un frère et une soeur (97).

TABLEAU III

HYPOPARATHYROIDIE FAMILIALE AVEC INSUFFISANCE SURRENALE ASSOCIEE

<u>AUTEURS</u>	<u>ANNEE PUBLICATION</u>	<u>NOMBRE D'ENFANTS ATTEINTS</u>	<u>SEXE</u>	<u>MONILIASÉ</u>	<u>HYPO-PARA- THYROIDIE</u>	<u>ADDISON</u>
SUTPHIN	1943	3	♂ ♀ ♀	enfance 2 ans 2 ans	10 ans 6 ans 11 ans	- décès 14 décès 12
1ère observation de CRAIGH & SCHIFF soeur: cas de TALBOT SOBEL	1955	2	♂ ♀	1 an 1 an	- 7 ans	décès 6 6½ décès 10
2ème observation de CRAIGH & SCHIFF frère : cas de COLINS-WILLIAMS	1955	2	♂ ♂	3 ans 1 an ½	? 6 ans ½	décès 11
DI GEORGE & PASKIS	1957	3	? ? ?	 3 ans	10 ans ½ 6 ans ½	décès 5½ 8½
WAGNER	1960	2	♀ ♂	7 ans 5 ans	3 ans -	- décès 6
MORSE COCHRANE & LANDRIGAN	1961	5	♀ ♂ ♀ ♀ ♂	- - - - -	18 ans 8 ans	adolescence 13 - - -

AUTEURS	ANNEE PUBLICATION	NOMBRE D'ENFANTS ATTEINTS	SEXE	MONILIASÉ	HYPO-PARA THYROIDIE	ADDISON
HUNG	1963	4	♂ ♂ ♂ ♀	+ - 4 ans	- - 4 ans	- décès 5 ans 5 ans 7 $\frac{1}{2}$ ans
KENNY & HOLLIDAY	1964	2	♀ ♀	6 ans 5 ans	6 ans $\frac{1}{2}$ 5 ans	8 ans -
SWEETKAM	1966	2	♀ ♀	- -	7 ans 4 ans $\frac{1}{2}$	7 ans 5 ans $\frac{1}{2}$
QUICHAUD MASSY	1969	2	♀ ♂	6 semaines 10 ans	10 mois 10 ans	décédé 4 ans 9 ans
MARIANI BERNARD	1970	2	♂ ♀		5 ans 6 ans	décès 8 $\frac{1}{2}$ 5 ans
HIEKKALA	1970	4	♀ ♀ ♀ ♀ +	4 ans 2 mois 2 ans quelques semaines	4 ans 4 ans 4 ans 6 ans	6 ans - 7 ans 7 ans

PEILLON(1970) retrouve le triple syndrome chez un jeune garçon. Du côté paternel, on retrouve sur quatre générations des enfants décédés en bas âge pour des raisons inconnues.

Nous avons groupé tableau III les cas incontestablement familiaux d'associations hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale avec ou sans moniliase.

Le "triple syndrome" à caractère familial paraît relever d'une hérédité autosomique récessive. Mais doit-il être considéré comme une entité nosologique à part ? On l'admet le plus souvent. Toutefois, il est à noter que la moniliase se rencontre fréquemment au cours de l'hypoparathyroïdie sans qu'il y ait insuffisance surrénale. Il a également été décrit des cas de moniliase associée à une insuffisance surrénale sans hypoparathyroïdie (90, 161). D'autre part, dans plusieurs familles coexistent des cas de "triple syndrome" et des cas d'hypoparathyroïdie sans Addison (67, 103, 148), dans d'autres, d'hypoparathyroïdie isolée et d'insuffisance surrénale également isolée.

On comprend donc que les mêmes faits puissent être présentés de façon différente selon les auteurs. C'est ainsi que FANCONI (51) groupe sous la même rubrique les observations familiales complètes et celles où l'hypoparathyroïdie s'accompagne de moniliase en l'absence d'insuffisance surrénale. Le nombre des hypoparathyroïdies "simples" d'origine génétique certaine se réduit d'autant et le même auteur ne retient guère de toute la littérature qu'une famille entrant dans ce cadre. C'est sans doute aller trop loin. Quelques observations incontestables, auxquelles se rattachent les nôtres témoignent, on l'a vu, plus haut, de l'existence d'une forme d'hypoparathyroïdie familiale à transmission autosomique en dehors de l'insuffisance surrénale associée. Mais il n'est nullement certain que les deux types extrêmes —hypoparathyroïdie isolée et "triple syndrome"—soient à séparer complètement du point de vue génétique. Une conception "uniciste" de l'ensemble des hypoparathyroïdies à transmission autosomique serait défendable : le triple syndrome s'apparentant aux cas graves, qui ne se voient que chez les homozygotes, et se présentant ainsi comme lié à une hérédité récessive.

C- HYPOPARATHYROIDIES PAR TROUBLE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE.

Les conditions du développement des parathyroïdes permettent de comprendre la fréquence relative des malformations.

1- Données embryologiques

Parathyroïde et thymus dérivent des poches entobranchiales donc de l'intestin pharyngien antérieur. De la troisième poche dérive l'ébauche de la parathyroïde inférieure et l'ébauche du thymus. La quatrième fournit une petite ébauche thymique qui se résorbe généralement sans participer à la formation du thymus, et la parathyroïde supérieure. La seconde poche entobranchiale donne l'ébauche amygdalienne. La thyroïde provient d'une ébauche entoblastique née au plancher du pharynx. L'évagination entoblastique se dirige en profondeur en constituant le canal thyroïdial. Il est à peine besoin de rappeler la contiguité étroite des arcs aortiques avec les poches entobranchiales.

A l'état normal, il existe 4 glandules parathyroïdiennes, 2 supérieures, 2 inférieures situées de manière postéro-latérale par rapport à la thyroïde et qui se sont développées de manière indépendante.

Les variations du nombre et de répartition des parathyroïdes ne sont pas rares. La plupart d'entre elles ne donnent lieu à aucun trouble et ne sont pas à considérées comme pathologiques.

En outre, il peut exister des glandules accessoires, tantôt isolées, tantôt incluses à l'intérieur de la thyroïde ou du thymus (113).

Les liens embryologiques étroits entre parathyroïde et thymus sont illustrés par de nombreux exemples. Citons celui qui fournit l'histoire d'un jeune garçon chez qui l'intervention rendue nécessaire pour l'extraction d'un corps étranger aboutit à l'exérèse d'une masse cervicale à l'intérieur de laquelle se trouvaient une parathyroïde et des corpuscules de Hassal (154).

2- Anomalies du développement embryonnaire

Il est aisé de comprendre que le défaut de développement des parathyroïdes s'accompagne volontiers d'autres anomalies en particulier thymiques. On peut également observer des anomalies d'organes proches : arcs aortiques, thyroïde, oesophage, voire des malformations cardiaques

et encéphaliques.

Avant que DI GEORGE ait individualisé le syndrome qui porte son nom, plusieurs rapports avaient fait état d'une atteinte associée des parathyroïdes et du thymus (65 , 15 , 89).

Le syndrome de DI GEORGE ou syndrome des 3ème et 4ème poches pharyngiennes constitue, nous l'avons vu, une entité anatomoclinique bien définie: l'aplasie des parathyroïdes et du thymus qui la caractérise bien donne une individualité nosologique. Il ne s'agit pas d'une maladie familiale, mais d'un trouble manifeste du développement embryonnaire.

A côté du syndrome de DI GEORGE proprement dit, une ectopie des parathyroïdes et du thymus a été décelée dans quelques cas.

Un nouveau né de sexe féminin présentait des crises convulsives avec cyanose, un souffle systolique, une micrognathie et une hypocalcémie si importante qu'une erreur de laboratoire fut soupçonnée. On a retrouvé à l'autopsie, outre des anomalies cardiaques, type tétralogie de Fallot, un thymus ectopique et une minuscule parathyroïde ectopique et hypoplasique dans la sous-muqueuse du pharynx (34). On trouvait dans le tissu parathyroïdien des cellules "eau de roche" d'un type habituel lors des hyperplasies parathyroïdiennes et qui peuvent donc traduire une hypertrophie compensatrice.

ROBINSON & FLAKE (131) ont mis en évidence une parathyroïde aberrante lors d'une amygdalectomie chez un enfant également porteur d'une ectopie thymique.

Des observations d'insuffisance parathyroïdienne avec ectopie glandulaire mais thymus normal ont aussi été rapportées. YONIS (167) a décelé une hypoparathyroïdie chez une enfant de 40 jours qui devait mourir d'une infection intercurrente. A l'autopsie, il y avait hypoplasie et ectopie parathyroïdiennes : on ne retrouvait que deux petits nodules de tissu parathyroïdien dans la sous muqueuse du pharynx. Là aussi des cellules "eau de roche" pouvaient être observées. Dans un cas (50) le diagnostic d'aplasie avait été envisagé avant qu'un examen particulièrement

soigneux ait permis de déceler l'ectopie. FANCONI (51) suppose que dans certaines formes étiquetées "aplasie" il y a en réalité ectopie, la parathyroïde aberrante n'ayant pas été retrouvée.

On connaît en effet la difficulté de la recherche anatomique des parathyroïdes; d'où risque de conclure à tort à une aplasie à la suite d'une recherche insuffisamment poussée des parathyroïdes.

D- HYPOPARATHYROIDIES ACQUISES

En dehors des hypoparathyroïdies d'origine chirurgicale, qui ne sont pas envisagées ici, rares sont les insuffisances parathyroïdiennes qu'on puisse attribuer à une cause acquise déterminée. Une hémorragie des parathyroïdes a pu dans quelques cas être trouvée à l'autopsie de nourrissons atteints d'hypoparathyroïdie. REZZA (128) a rapporté le cas d'un enfant de 2 mois, mort au cours d'épisodes convulsifs subintrants qui résistaient à la thérapeutique vitaminocalcique. L'autopsie a permis de déceler une hémorragie des 4 parathyroïdes avec présence de cellules "eau de roche" dans le tissu épargné par le processus hémorragique. D'autres cas d'hémorragie ont été signalés chez l'adulte (105) et l'enfant (76). La signification étiologique des hémorragies parathyroïdiennes n'est guère douteuse. Il n'en va pas de même pour les autres causes parfois invoquées. CURTIS (40) a attribué la survenue de celle-ci à la maladie des inclusions cytomégaliqes ayant précédé l'atteinte endocrinienne. Il n'y a pas eu d'autres observations de ce type et l'hypothèse d'une coïncidence paraît plus à retenir que celle d'une relation de cause à effet.

On a pensé aussi que le virus de l'hépatite pouvait provoquer une défaillance polyendocrinienne en particulier parathyroïdienne et surrénale.

Dans le cas de KUNIN (83) un ictère infectieux a été suivi des manifestations de l'hypoparathyroïdie. Lors d'autopsies de sujets porteurs d'hypoparathyroïdie et d'insuffisance surrénale, des lésions hépatiques à type de cirrhose post nécrotique ont été mises en évidence dans presque la moitié des cas (39 ,121,162,164,).

Mais il n'existe aucun argument permettant d'imputer l'atteinte endocrinienne multiple à une hépatite préexistante.

Syphilis, amylose, tuberculose des parathyroïdes sont des découvertes d'autopsie généralement déjà anciennes plutôt que des facteurs déclenchants d'une hypoparathyroïdie manifeste (51, 76).

Une origine centrale a été évoquée lorsque l'hypoparathyroïdie s'est manifestée au décours d'encéphalites ou d'encéphalopathies (165). Enfin, l'atteinte de la fonction parathyroïdienne au cours de la sclérodermie est connue de longue date. Une étude récente (114) a montré que sur 10 sclérodermiques non sélectionnés, 5 présentaient une insuffisance parathyroïdienne relative, confirmée par le test à l'EDTA Na₂. L'auteur pense que la sclérodermie peut favoriser une hypoparathyroïdie relative, responsable à son tour de l'aggravation des troubles cutanés. Il ne semble pas s'agir d'une hypoparathyroïdie à proprement parler causée par la sclérodermie.

E- HYPOPARATHYROIDIES CRYPTOGENETIQUES. HYPOPARATHYROIDIES ET PROCESSUS AUTO-IMMUNITAIRES.

Dans le plus grand nombre des observations, on ne trouve pas d'argument formel en faveur d'une origine familiale, d'un trouble du développement embryonnaire ou d'une étiologie acquise. De tels faits échappent actuellement à toute classification. Il peut s'agir d'hypoparathyroïdies isolées aussi bien que coexistant avec une insuffisance surrénale ou encore d'associations plus rares, sans doute parfois fortuites. Il est permis de penser qu'une partie de ces cas est d'origine génétique, même quand l'enquête familiale n'en apporte pas la preuve ou n'a pu être faite. Mais on ne peut guère douter d'être en présence d'un groupe disparate, alors qu'aujourd'hui c'est la pseudo-hypoparathyroïdie — la dystrophie d'Albright — qui en dépit de son polymorphisme fait figure d'entité morbide bien définie.

L'intervention de processus auto-immunitaires ne rendrait-elle pas compte de beaucoup de cas d'hypoparathyroïdie ? Plusieurs auteurs tendent à l'admettre, à la suite surtout de BLIZZARD & coll. (13).

C'est à propos de l'association hypoparathyroïdie, moniliase, insuffisance surrénale qu'on a d'abord le plus parlé d'origine auto-immunitaire : non pas qu'on ait souvent décelé la présence d'anticorps antiparathyroïdiens mais en raison des anticorps antisurrénaux trouvés (par test de Coons indirect) dans plusieurs cas soit de "triple syndrome", soit d'insuffisance surrénale associée à d'autres endocrinopathies, soit encore d'insuffisance surrénale isolée (mais parfois dans des familles où des atteintes parathyroïdiennes avaient été observées). KENNY & coll. (79) ont de même trouvé des anticorps anti-thyroïdiens et anti-surrénaux chez un sujet atteint d'hypoparathyroïdie, moniliase, maladie d'Addison et thyroïdite d'Hashimoto. On sait que, par son aspect histologique même, cette dernière est particulièrement évocatrice d'une origine auto-immunitaire et que des anticorps spécifiques de plusieurs antigènes thyroïdiens y ont été décelés (144).

Avec l'association possible de l'hypoparathyroïdie à une anémie pernicieuse, voire un diabète, on reste dans le champ des affections au cours desquelles la présence d'anticorps — vis à vis de la muqueuse gastrique ou du pancréas — fait parfois évoquer des hypothèses du même ordre (72).

Il ne semble pas y avoir d'antigénicité croisée entre les parathyroïdes et les autres glandes endocrines.

On fait encore valoir en faveur d'une origine immunitaire du "triple syndrome" les constatations faites dans des cas où l'autopsie a montré des lésions d'atrophie (et non d'aplasie) parathyroïdienne, avec présence de quelques îlots lymphocytaires (51).

L'argumentation développée en faveur de l'origine auto-immunitaire possible des hypoparathyroïdies non associées à l'insuffisance surrénale est un peu différente. Elle se fonde surtout sur la découverte d'anticorps anti-parathyroïdiens chez 28 sujets (sur 74 étudiés) atteints d'hypoparathyroïdie primitive (13).

Il ne s'agit pas d'anti-hormones mais d'anticorps dirigés contre les fractions microsomales et mitochondriales des cellules parathyroïdiennes.

Plus récemment MOULIAS & GOUST (106) ont mis en évidence chez 4 sujets atteints d'hypoparathyroïdie (106), sur 6 testés, une inhibition de la migration des macrophages en présence d'extrait de parathyroïde humaine. Il s'agit là d'une épreuve d'hypersensibilité retardée, utilisée par les auteurs dans l'étude de diverses endocrinopathies.

Des processus auto-immunitaires paraissent ainsi impliqués parfois dans des hypoparathyroïdies de type varié. Peut-être n'est-il pas inutile, pour discuter de leur signification, de revenir sur les faits qui témoignent par ailleurs d'un dysfonctionnement immunitaire associé au déficit endocrinien. Ce n'est pas seulement l'aplasie thymique associée à l'aplasie parathyroïdienne qui est en cause, le syndrome de DI GEORGE apparaissant comme fortement individualisé. Mais tout porte à croire que les fonctions immunitaires sont atteintes fréquemment quoique discrètement au cours des hypoparathyroïdies. Il est permis d'interpréter en ce sens les moniliases souvent rencontrées (sauf toutefois (112) dans les hypoparathyroïdies d'origine chirurgicales). Leur survenue doit probablement, ici comme ailleurs, être imputée à un déficit portant sur l'immunité cellulaire, quoique nos procédés actuels d'exploration n'en apportent pas la preuve. Certes, il est permis avec CRAIG & coll. (39) d'établir un lien entre "dysplasie ectodermique" des hypoparathyroïdies et les moniliases concomitantes. Mais on ne s'écarte pas beaucoup ainsi du point de vue qui précède, si l'on pense à la place centrale qu'occupent dans l'immunogénèse les organes lympho-épithéliaux. En outre, des infections particulièrement traînantes marquent parfois l'évolution d'hypoparathyroïdies diverses (39).

La présence d'anticorps anti-organes dans l'hypoparathyroïdie traduirait ainsi une atteinte du système immunitaire lui-même. C'est d'ailleurs ce qu'admettent BLIZZARD & coll. qui parlent de "système réticulo-endothélial. Mieux vaut sans doute postuler l'existence d'un trouble lié à la reconnaissance de l'antigène comme étranger à l'organisme : fonction dont le développement se produit in utero sous la commande du thymus. Une méiopragie

limitée de celui-ci serait ainsi plus commune au cours des hypoparathyroïdies qu'on ne le croit. D'autre part, les observations d'hypoparathyroïdie avec ptosis (28) pourraient être interprétées comme en rapport avec une myasthénie fruste.

Convient-il pour autant d'attribuer une origine auto-immunitaire à toutes les hypoparathyroïdies dans lesquelles on décèle ou on suspecte quelque atteinte de la fonction immunitaire ? Rien n'est moins certain. Il est vrai que l'apparition relativement tardive de la maladie dans beaucoup d'observations ne permet pas d'exclure le développement préalable d'un processus de sensibilisation. Mais la date de début ne saurait être un argument positif en ce sens car bien des affections congénitales dans leur déterminisme ne se manifestent pas dans le premier âge. Du reste, la présence d'anticorps anti-parathyroïdiens n'exclut nullement une origine génétique. D'où l'hypothèse de GOSSELIN (62 bis), d'après laquelle une parathormone de composition rendue anormale par quelque erreur du métabolisme pourrait donner lieu à la production d'auto-anticorps. On tend aujourd'hui à n'attribuer aux processus "auto-immunitaires" qui peuvent accompagner de nombreux troubles pathologiques un rôle déterminant qu'à des conditions assez strictes. La constatation d'anticorps anti-organes ne suffit pas pour conclure en ce sens. La présence possible d'anticorps antiparathyroïdiens au cours des hypoparathyroïdies traduit peut-être plutôt l'existence d'un trouble immunitaire associé qu'elle ne renseigne sur la cause de la maladie.

CONCLUSIONS

I- Deux observations d'hypoparathyroïdie familiale chez des soeurs sont rapportées. Pour la première, le diagnostic n'a été établi qu'à l'âge de 14 ans bien que les crises convulsives aient débuté 9 ans plus tôt. Elle est bien équilibrée par le traitement mais a dû être opérée d'une cataracte bilatérale et présente un important retard intellectuel. La maladie de l'aînée a permis de déceler précocement l'atteinte de la cadette. Celle-ci, dont le niveau mental est proche de la normale et qui n'a pas de cataracte, obtient des résultats scolaires à peu près satisfaisants.

Quoique le tableau clinique ait fait envisager un instant le diagnostic de myxoedème, l'hypothèse d'une hypothyroïdie associée ne semble à retenir chez aucune des deux soeurs.

II- Les éléments du diagnostic de l'hypoparathyroïdie idiopathique sont rappelés : troubles liés à l'hypocalcémie, en particulier neurologiques et psychiatriques, mais aussi oculaires et digestifs. L'atteinte de la peau et des phanères et la présence de moniliases sont évocatrices.

Les données principales fournies par les examens complémentaires, statiques et dynamiques, sont passées en revue, leur signification discutée et les critères de l'hypoparathyroïdie vraie examinés.

III- Les associations morbides de l'hypoparathyroïdie et de la pseudo-hypoparathyroïdie sont envisagées comparativement. L'hypoparathyroïdie vraie s'accompagne parfois d'autres endocrinopathies : hypothyroïdie primitive ou thyroïdite d'Hashimoto, insuffisance gonadique, diabète et surtout maladie d'Addison. L'association triple hypoparathyroïdie-moniliase-insuffisance surrénale mérite d'être mise à part. Il s'y ajoute une cirrhose hépatique dans plusieurs observations. Par ailleurs, la coexistence d'aplasie parathyroïdienne et d'aplasie thymique définit le syndrome de DI GEORGE, très bien individualisé. D'autres associations sont moins caractérisées.

La pseudo-hypoparathyroïdie s'accompagne parfois d'hypoparathyroïdie, mais ici par déficit en TSH, ou d'insuffisance gonadique, mais non d'insuffisance surrénale patente. En revanche, elle coexiste volontiers avec des malformations diverses.

IV- Il paraît aujourd'hui légitime de décrire sous le nom de dystrophie d'Albright une entité morbide bien définie, qui regroupe pseudo-hypoparathyroïdie et pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie. Son étiologie génétique est certaine, quoique son mode de transmission soit discuté. Aux malformations qui font partie intégrante du tableau clinique s'associe dans la "pseudo-hypoparathyroïdie" une hypocalcémie, liée à un défaut de formation d'adénosine 3-5 monophosphate par les adénylcyclases du tubule rénal sous l'action de la parathormone normalement sécrétée.

La "pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie" ne semble pas mériter de place à part dans la nosologie. Elle correspond aux formes normocalcémiques de la dystrophie d'Albright.

V- L'unité des hypoparathyroïdies est d'ordre essentiellement physiopathologique. Leurs étiologies sont diverses.

Une partie des cas reconnaît une origine génétique. L'hypoparathyroïdie néonatale à transmission liée au sexe, individualisée par V. PEDEN, est exceptionnelle. Les hypoparathyroïdies à transmission autosomique sont moins rares. Elles peuvent débuter dès les premiers jours de la vie ou plus tard dans l'enfance, voire à l'âge adulte. Elles semblent le plus souvent, comme chez nos malades, sous la dépendance d'une hérédité récessive, mais la possibilité d'atteinte d'un des parents fait évoquer une transmission suivant le mode dominant à pénétrance variable. Les observations familiales de "triple syndrome" (association hypoparathyroïdie-moniliase-insuffisance surrénale) sont généralement considérées comme correspondant à une tare particulière à transmission récessive. Cependant, il y a sans doute lieu d'envisager que toutes les formes d'hypoparathyroïdie à transmission autosomique ressortissent à la même étiologie génétique ; les formes graves, dont le triple syndrome, se voyant uniquement chez les homozygotes, les

formes discrètes parfois chez les hétérozygotes, mais ceux-ci étant en règle générale cliniquement indemnes.

En d'autres circonstances, c'est à un trouble de l'évolution embryonnaire qu'il faut penser, en dehors de tout facteur familial : aplasie des parathyroïdes et du thymus, dite syndrome de Di George, aplasie isolée des parathyroïdes, généralement associée à une ectopie.

En dehors des hypoparathyroïdies d'origine chirurgicale, les hypoparathyroïdies reconnaissant une cause acquise définie sont peu nombreuses. Les seules indiscutables sont consécutives à une hémorragie.

Dans de nombreux cas, isolés ou associés, l'étiologie demeure obscure. Plusieurs auteurs invoquent alors l'effet de processus auto-immunitaires, se contentant pour preuve de la présence possible d'anticorps anti-parathyroïdiens et, dans certains cas, de l'association à d'autres endocrinopathies considérées comme d'origine immunologique. En réalité, la présence d'anticorps anti-organes dans l'hypoparathyroïdie ne joue pas nécessairement un rôle déterminant à l'origine de celle-ci. Il est permis de penser qu'il s'agit plutôt de l'indice d'un trouble immunitaire, moins grave que dans le syndrome de Di George, et dont témoigne également la fréquence des moniliases. Cette dysfonction serait peut être à attribuer à une atteinte discrète du thymus associée à celle des parathyroïdes.

B I B L I O G R A P H I E

1- ACETO, T. & coll.

Intra-uterine hyperparathyroidism. A complication of untreated maternal hypoparathyroidism.

J. Clin. Endocr., 26, 487, 1966.

2- ACHENBACH, W. & BOHM, A.

Skelett veränderungen bei parathyreogen Tetanien.

Forstschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, 79, 95, 1953.

3- ALBRIGHT, F., BURNETT, D., SMITH, P.H. & PARSON, W.

Pseudohypoparathyroidism. Example of "Seabright bantam syndrome".

Endocrinology, 30, 922, 1942.

4- ALLEN, E.H., MILLARD, F.J. & NASSIM, J.R.

Hypo-hyperparathyroidism.

Arch. Dis. Childh, 43, 295, 1968.

5- ANTEBI, L., BOUCHARD, R., GUEDENEY, J., PERLES, G. & WEILL, J.

Cardiomegaly due to chronic hypocalcémie.

Pediatrics, 38, 909, 1966.

6- ATTAL, C. & MOZZICONACCI, P.

Traitement de l'hypoparathyroïdisme de l'enfant par les greffes parathyroïdiennes.
in : L'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle,
p. 147-165. Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition, 6ème série.

Paris ; Expansion Scientifique Française, 1962.

7- AUGUST, G.S. & coll.

Implantation of a foetal thymus restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia. (Di George Syndrome).

Lancet, 2, 1210, 1968.

8- BALSAN S. & ALIZON, M.

L'hypoparathyroïdie transitoire idiopathique du nourrisson.

Arch. Franç. Pediat., 25, 1151, 1968.

- 9- BENNET, T.I., HUNTER, D. & VAUGHAN, J.M.
Idiopathic steatorrhoea : a nutritional disturbance associated with tetany, osteomalacia and anaemia.
Quart. J. Med., 25, 603, 1932.
- 10- BENSON, P.F. & PARSONS, V.
Hereditary hypoparathyroidism presenting with oedema in the neonatal period.
Quart. J. Med., 33, 197, 1964.
- 11- BERARDINELLI, W.
Pseudo-hypoparathyroidism with decreased glucose tolerance and diabetes insipidus.
Acta Endocrinol., 7, 7, 1951.
- 12- BERTHENOD, M. & coll.
Observation d'hypoparathyroïdie chronique et primitive ; élément familial.
Pédiatrie, 19, 159, 1964.
- 13- BLIZZARD, R.M., CHEE, D. & DAVIS, W.
The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism.
Clin. Exp. Immunol., 1, 119, 1966.
- 14- BLIZZARD, R.M. & KYLE, M.
Studies of adrenal antigens and antibodies in Addison's disease.
J. Clin. Invest., 42, 1653, 1963.
- 15- BÖTTIGER, E. & WERNSTEDT, W.
Beiträge zur Kenntnis der spasmophilen Diathesen. IV- Tödlich verlaufender Fall von Spasmophilie bei einem Brustkinde mit Anomalien der Thymus und der Parathyreoideae.
Acta paediat. (Uppsala) 6, 373, 1927.
- 16- BRODEHL, J., GELLISSEN, K. & KOWALESKI, S.
Isolierter Defekt der tubulären cystin-Rück-resorption in einer Familie mit idiopathischem Hypoparathyroidismus.
Klin. Wschr., Berlin, 45, 38, 1967.

- 17- BRONSKY, D. & coll.

Intra-uterine hyperparathyroidism secondary to maternal hypoparathyroidism.
Pediatrics, 42, 606, 1968.

- 18- BRONSKY, D.

Calcium and the electrocardiogram. The electrocardiographic manifestations of hypoparathyroidism.

Amer. J. Cardiol., 7, 823, 1961.

- 19- BRONSKY, D., KIAMKO, R. & WALDSTEIN, S.

Familial idiopathic hypoparathyroidism.

J. Clin. Endocr. & Met., 28, 61, 1968.

- 20- BUCHS, S.

Familiärer Hypoparathyreoidismus

Ann. Paediat., 184, 364, 1955.

Ann. Paediat., 188, 124, 1957.

- 21- BUCHS, S.

Angeborener hypoparathyreoidismus von drei Brüdern infolge Hyperparathyreoidismus der Mutter.

Schweiz. med. Wschr., 91, 660, 1961.

- 22- CAMP, J.D.

Symmetrical calcification of cerebral basal ganglia : its roentgenologic significance in diagnosis of parathyroid insufficiency.

Radiology, 49, 568, 1947.

- 23- CANTAROW, A., STEWART, J.A. & MORGAN, D.R.

Chronic idiopathic parathyroid tetany.

Endocrinology, 24, 556, 1939.

- 24- CARTER, A.C. & coll.

An unusual case of idiopathic hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, hypothyroidism and metastatic calcification.

J. Clin. Endoc., 19, 1633, 1959.

- 25- Case reports of the Children's Memorial Hospital.
Chicago, 10, 3011, 1952.
- 26- Case records of the Massachusetts General Hospital.
New England J. Med., 251, 442, 1954.
- 27- CHAPTAL, J. & coll.
Hypoparathyroïdie familiale. Etudes clinique, biologique et thérapeutique.
Arch. franç. Pédiat., 17, 866, 1960.
- 28- CHAPTAL, J., JEAN, R. & BONNET, H.
Le syndrome moniliase, maladie d'Addison, insuffisance parathyroïdienne in :
Les hypoparathyroïdies du nouveau-né et de l'enfant.
XVIIème Congrès Association Pédiatres de langue française. Montpellier.
12-13-14 oct. 1959, p. 270-274. DEHAN ed.
- 29- CHARLAS, J. & PAUPE, J.
Le syndrome candidose, hypoparathyroïdie chronique idiopathique, insuffisance
surrénale.
Médecine Infantile, 74, 405, 1967.
- 30- CHASE, L.R., MELSON, G.L., AURBACH, G.D.
Pseudo-hypoparathyroidism. Defective excretion of 3'-5' AMP in response to
parathyroid hormone.
J. Clin. Invest., 48, 1832, 1969.
- 31- CHRISTIAENS, L. & coll.
Le pseudo-hypoparathyroïdisme chronique. A propos de trois cas familiaux.
Acta Ped. Belgica, 21, 5, 1967.
- 32- CLARKSON, B. & coll.
Clinical and metabolic study of a patient with malabsorption and hypoparathyro-
idism.
Metabolism, 9, 1093, 1960.
- 33- CLEVELAND, W.W. & coll.
Foetal thymic transplant in a case of Di George's syndrome.
Lancet, 2, 1211, 1968.

34- CLINICO PATHOLOGICAL CONFERENCE

J. Pediat., 56, 690, 1960

35- COHEN, M.L. & DONNELL, G.N.

Pseudo-hypoparathyroidism with hypothyroidism. A case report and review of literature.

J. Pediat., 56, 369, 1960

36- COLLINS-WILLIAMS, G.

Idiopathic hypoparathyroidism with papilledema in a boy 6 years of age. Report of a case associated with moniliase and celiac syndrome and brief review of the literature.

Pediatrics, 5, 998, 1950

37- CORDEIRO, M. & PINTO, L.M.

Tétanie hypocalcémique par hypoparathyroïdisme du nourrisson.

Rev. Port. de Pediat. e Puer., 11, 1, 1958.

38- COSTELLO, J.M. & DENT, C.E.

Hypo-hyperparathyroidism.

Arch. Dis. Childh., 38, 397, 1963.

39- CRAIG, J.M., SCHIFF, L.H., & BOONE, J.E.

Chronic moniliasis associated with Addison's disease.

Amer. J. Dis. Child., 89, 669, 1955.

40- CURTIS, J.C., DODGE, W.F. & DAESCHNER, C.W.

Cytomegalic inclusion disease associated with hypoparathyroidism.

Pediatrics, 1, 29, 1962.

41- DELAITRE & coll.

Tétanie à début néonatal liée à une hypoparathyroïdie.

Arch. franç. Pediat., 20, 189, 1963.

42- DENKO, J.D. & KAEHLBLING, R.

The psychiatric aspects of hypoparathyroidism.

Acta psychiat. scand., 38, suppl. 164, 1-70, 1962.

- 43- DENT, C.E. & GARRETS, M.

Skin changes in hypocalcemia.

Lancet, 1, 142, 1960.

- 44- DI GEORGE, A.M.

Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences : Concurrence with Congenital hypoparathyroidism in Immunologic deficiency diseases in man.

p. 116. ed. Bergsma. Février 1968.

- 45- DI GEORGE, A.M. & PASCHKIS, K.

The syndrome of Addison's disease, hypoparathyroidism and superficial moniliasis.

Amer. J. Dis. Child., 94, 476, 1957.

- 46- DRAKE, T., ALBRIGHT, F. & al.

Chronic idiopathic hypoparathyroidism. Report of six cases with autopsy findings in one.

Ann. Intern. Med., 12, 1751, 1939.

- 47- ELLSWORTH, R. & HOWARD, J.E.

Studies on the physiology of the parathyroid glands ; some responses of normal human kidneys and blood to intravenous parathyroid extract.

Bull. Johns Hopk. Hosp., 55, 296, 1934.

- 48- ELRICK, H., ALBRIGHT, F. & coll.

Further studies on pseudohypoparathyroidism . Report of four new cases.

Acta Endocr., 5, 199, 1950.

- 49- ENGEL, E. & coll.

Agénésie ovarienne et pseudohypoparathyroïdie sans hypocalcémie.

Schweiz. Med. Wschr., 86, 1260, 1956.

- 50- FANCONI, A. & coll.

Kongenitaler idiopathischer hypoparathyreoidismus bei parathyreoidea. Ektopie und Nierenmißbildung.

Quart J. Med. N.S., 27, 463, 1958.

51- FANCONI, A.

Hypoparathyreoidismus im Kindesalter in Ergebnisse der inneren medizin und Kinderheilkunde.

82-54, Springer editeur, Berlin, 1969.

52- FORBES, G.B.

Clinical features of idiopathic hypoparathyroidism in children.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 64, 432, 1956.

53- FOURMAN, P. & ROYER, P.

Calcium et tissu osseux. Biologie et pathologie. Ed. Flammarion. 1970. p.294

54- GARCEAU, G. & MILLER, W.

Osteochondrodystrophy as a result of, or in relation to pseudo-hypoparathyroidism.

J. Bone Joint Surgery, 38, A: 131, n°1, 1956.

55- GASS, J.D.

The syndrome of keratoconjunctivitis, superficial moniliasis, idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease.

Amer. J. Ophtal., 54, 660, 1962.

56- GAUDIER, B. , PONTE, R., LEPLAT, C. BONTE & DEROUBAIX, P.

Ostéodystrophie héréditaire d'Albright. A propos d'une observation familiale.

Pédiatrie, 21, 273, 1966.

57- GERSHBERG, H. & HECHT, A.

Normal blood calcium homeostasis in response to calcium infusion in pseudo-hypoparathyroidism and idiopathic hypoparathyroidism.

Proc. Soc. exp. Biol., 128, 9, 1968.

58- GERSHBERG, H. & WESELEY, A.C.

Pseudohypoparathyroidism and pregnancy.

J. Pediat., 56, 383, 1960.

- 59- GOEMINNE, L.
Albright's hereditary polyosteocondrodystrophy.
Acta Genet. med., 14, 226, 1965.
- 60- GOLDMAN, R. & coll.
Familial hypoparathyroidism. Report of a case.
J. Amer. Med. Ass., 150, 1104, 1952.
- 61- GOLONKA, J.E. & GOODMAN, A.D.
Coexistence of primary ovarian insufficiency, primary adrenocortical insufficiency and idiopathic hypoparathyroidism.
J. Clin. Endocr., 28, 79, 1968.
- 62- GORODISCHER, R., ACETO, T. & TERPIAN, K.
Congenital familial hypoparathyroidism, management of an infant, genetics, pathogenesis of hypoparathyroidism and fetal undermineralisation.
Amer. J. Dis. Child., 119, 74, 1970.
- 62 bis GOSSELIN, L. Hypoparathyroïdie. Le Saguenay Méd., 14, 197, 1967.
- 63- HALLSTROM
Familial occurrence of idiopathic hypoparathyroidism.
Hereditas, 58, 325, 1967.
- 64- HANSTED, G. & BRANDT, S.
Electroencephalographic changes in siblings with hypocalcemia due to hypoparathyroidism.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 5, 101, 1953.
- 65- HARINGTON, H.
Absence of the thymus
(letter to the editor) London, M. Gaz, 3, 314, 1828.
- 66- HETZEL, B. & ROBSON, H.
The syndrome of hypoparathyroidism, Addison's disease and moniliasis.
Aust. Ann. Med., 7, 27, 1958.

67- HIEKKALA, H.

Idiopathic hypoparathyroidism, adrenal insufficiency and moniliasis in children.
Ann. Paed. Fenn., 10, 213, 1964.

68- HIRSCH, P.F., VOELKEL, E.F. & MUNSON, P.L.

Thyrocalcitonin, hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland.
Science, 146, 412, 1964.

69- HOWARD, J.E., HOPKINS, T.R. & CONNOR, T.B.

On certain physiologic responses to intravenous injection of calcium salts into normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid persons.
J. Clin. Endocr., 13, 1, 1953.

70- HSIEN-YI, C., CHUN, C. & YIN, W.

Idiopathic hypoparathyroidism. Report of 14 cases with one autopsy record.
Chin. Med. J., 83, 723, 1964.

71- HUBER, J., CHOLNOKY, P. & ZOETHOUT, H.E.

Congenital aplasia of parathyroid glands and thymus.
Arch. Dis. Childh., 42, 190, 1967.

72- HUNG, W., MIGEON, C.J. & PARROT, R.H.

Possible autoimmune basis for Addison's disease in three siblings, one with idiopathic hypoparathyroidism, pernicious anemia and superficial moniliasis.
New England J. Med., 269, 658, 1963.

73- JACKSON, W.P.U.

Steatorrhoea and hypoparathyroidism.
Lancet, 1, 1086, 1957.

74- JACKSON, W.P.U. & coll.

The syndrome of steatorrhoea, pseudohypoparathyroidism and amenorrhoea.
J. Clin. Endocr., 16, 1043, 1956.

- 75- JANCAR, J.
Cerebro-metacarpo-metatarsal dystrophy (pseudo-pseudo-hypoparathyroidism)
with chromosomal anomaly.
J. Med. Genet., 2, 32, 1965.
- 76- JESSERER, H.
Die Nebenschilddrüsen Insuffizienz im Kindesalter.
Wien. klin. Wschr., 71, 171, 1959.
- 77- JOHNSON, J.D. & JENNINGS, R.
Hypocalcemia and cardiac arrhythmias.
Amer. J. Dis. Child., 115, 373, 1969.
- 78- KEISER, H.
Relation between urinary hydroxyproline and parathyroid function.
J. Clin. Invest., 43, 1073, 1964.
- 79- KENNY, F.M. & HOLLIDAY, M.A.
Hypoparathyroidism, moniliasis, Addison's and Hashimoto's diseases. Hypercalcemia
treated with intravenously administered sodium sulfate.
New. England J. Med., 271, 708, 1964.
- 80- KIEFFER, S.A., PETERSON, D. & AURELIUS, J.R.
PHP follow up over a 26 year period.
Minnesota Med., 48, 9, 1965.
- 80bis- KLOTZ, H.P. Epreuve d'hypocalcémie provoquée par l'EDTA. Ann. Endocr., 24, 1068, 1963
- 81- KNAPP, M.S. & GOUGH, K.R.
An ~~unus~~usual neurological manifestation of hypocalcemia.
Lancet, i, 475, 1967.
- 82- KOLB, F.O. & STEINBACH, H.L.
Syndrome of pseudohypohyperparathyroidism. Advanced abstract of short communi-
cation.
1960, Periodica Copenhagen First International Cong. Endocrinol.

83- KUNIN, A.S. & coll.

The syndrome of hypoparathyroidism and adrenocortical insufficiency.

A possible sequel of hepatitis.

Amer. J. Med., 34, 856, 1963.

84- LEFEBVRE, J. & coll.

Physiopathologie et exploration électrologique des syndromes musculaire et neurologique de l'hypoparathyroïdie de l'enfant. in 17ème Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française. Montpellier, 12-14 octobre 1959. Montpellier, Déhan. p. 195.

85- LELONG, M. & coll.

Hypoparathyroïdie familiale. (Discussion des rapports entre hypoparathyroïdie idiopathique et pseudo-hypoparathyroïdie, biopsie rénale dans un cas).

Ann. Pediat., 38, 222, 1962.

86- LELONG, M., CANLORBE, P., LAGRUE, G., BADER, J.C.

Syndrome d'hypoparathyroïdie familiale avec hypercalciurie.

Ann. Pediat., 44, 253, 1968.

87- LEIFER & HOLLANDER, W.

Idiopathic hypoparathyroidism and chronic adrenal insufficiency; a case report.

J. Clin. Endocr., 13, 1264, 1953.

88- LEONARD, M.F.

Chronic idiopathic hypoparathyroidism with superimposed Addison's Disease in a child.

J. Clin. Endocr., 6, 493, 1946.

89- LORDELL, D.H.

Congenital absence of the parathyroid glands.

Arch. Path., 67, 412, 1959. et 87, 353, 1969.

90- LOURIA, D.B. & coll.

The susceptibility to moniliasis in children with endocrine hypofunction. Transactions of the Association of American Physicians. , LXXX, 236, 1967.

- 91- LOWE, C.V. & coll. Pseudohypoparathyroidism.
(the Seabright Bantam Syndrome)
J. Pediat., 36, 1, 1950.
- 92- Mc KINNEAY, A.S.
Idiopathic hypoparathyroidism presenting as chorea.
Neurology, 12, 485, 1962.
- 93- MACKLER, H.
Familial pseudohypoparathyroidism, a report of 2 cases.
California Med., 77, 332, 1952.
- 94- MAC MAHON, F. & coll.
Idiopathic hypoparathyroidism and idiopathic adrenocortical insufficiency
occurring with cystic fibrosis of the pancreas.
Ann. Intern. Med., 51, 371, 1959.
- 95- MALLOY, B. & WOODRUFF, C.
Addison's disease in three six year old boys.
Amer. J. Dis. Child., 95, 364, 1958.
- 96- MANN, J.B., ALTERMAN, S. & HILLS, A.G.
Albright's hereditary osteodystrophy comprising pseudohypoparathyroidism and
pseudo-pseudo-hypoparathyroidism with a report of two cases representing the
complete syndrome occurring in successive generations.
Ann. Intern. Med., 56, 315, 1962.
- 97- MARIANI, R. & coll.
Hypoparathyroïdie et insuffisance surrénale familiales
Arch. franç. Ped., 28, 447, 1971.
- 98- MASSY, B.
Le syndrome candidose hypoparathyroïdie-insuffisance cortico-surrénale.
Thèse Faculté de Médecine d'Amiens. 1969.

- 99- MAUTALEN, C.A., DYMLING, J.F. & HORWITH, M.
Pseudohypoparathyroidism. 1942-1966.
Amer. J. Med., 42, 977, 1967.
- 100- MELSON, G.L., CHASE, L.R., & AURBACH, G.D.
Parathyroid hormone-sensitive adenylcyclase in isolated renal tubules.
Endocrinology, 86, 511, 1970.
- 101- MIIHAUD, G. & BOURICHON, J.
Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du calcium 45.
L'hyperparathyroïdie et l'hypoparathyroïdie.
C.R. Acad. Sci., Paris, 258, 3398, 1964.
- 102- MOEHLIG, R.C. & GERISCH, R.S.
Pseudohypoparathyroidie with decreased glucose tolerance. Report of a case.
J. Clin. Endocrinol., 10, 1609, 1950.
- 103- MORSE, W., COCHRANE, W. & LANDRIGAN, P.
Familial hypoparathyroidism with pernicious anemia, steatorrhea and
adrenocortical insufficiency (A variant of mucoviscidosis).
New Engl. J. Med., 264, 1021, 1961.
- 104- MOSHKOWITZ, A., ABRAHAMOV, A., & PISANTI, S.
Congenital hypoparathyroidism simulating epilepsy with other symptoms and
dental signs of intra uterine hypocalcemia.
Pediatrics, 44, 401, 1969.
- 105- MOSONYI, L. & SZILAGYI, G.
The clinical symptoms of hypocalcaemia due to hypoparathyroidism and other
causes.
Acta med. Acad. Sci. Hung., 20, 113, 1964.
- 106- MOULIAS, R. & coll.
Le test de migration des leucocytes du sang périphérique. Un nouveau test
d'hypersensibilité retardée "in vitro" chez l'homme. Utilisation dans les
affections autoimmunes humaines.
Presse Med., 78, 2315, 1970.

- 107- MOZZICONACCI, P. & coll.
Hypoparathyroïdie chronique à début néonatal.
Rev. franç. Etud. clin. Biol., 4, 255, 1959.
- 108- NAGANT DE DEUX CHAISNES, G.
Association de l'ensemble malformatif de la "dystrophie d'Albright" (pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme) et d'endocrinopathies majeures ; diabète, dysgénésie gonadique, phéochromocytome.
Schweiz. med. Wschr., 89, 1239, 1959.
- 109- NEIMANN, N & coll.
Insuffisance parathyroïdienne du nourrisson.
Rev. Pédiatrie, 6, 435, 1970.
- 110- NEZELOF, G.
Les aplasies thymiques et leur rôle dans les syndromes immunodéficients.
Rev. Prat., 20, 3829, 1970.
- 111- NIKLASSON, E.
Familial early hypoparathyroidism associated with hypomagnesaemia.
Acta Paediat. Scand., 59, 715, 1970.
- 112- O'DONOVAN, D.K.
Hypoparathyroidism and moniliasis.
Irish J. Med. Sci., 378, 255, 1957.
- 113- OKKELS, H.
Les parathyroïdes. Hermann, éd., Paris, 1935.
- 114- OUTZEKOVSKY, G.
Etude de la fonction parathyroïdienne au cours de la sclérodermie généralisée progressive.
Thèse. Faculté de Médecine de Paris, 1963.

- 115- PALUBINSKAS, A.J. & DAVIES, H.
Calcification of the basal ganglia of the brain.
Amer. J. Roentgenol., 82, 806, 1959.
- 116- PAPADATOS, G. & KLEIN, R.
Addison's disease in a boy with hypoparathyroidism.
J. Clin. Endocr., 14, 653, 1954.
- 117- PAPAZIAN, C.E. & KOCH, R.
Monilial granuloma with hypothyroidism.
New England J. Med., 262, 16, 1960.
- 118- PAUPE, J. & MEYER, B.
Parathyroïdes et mort subite du nourrisson.
Méd. Inf., 74, 419, 1967.
- 119- PEDEN, V.H.
The idiopathic hypoparathyroidism as a sex linked recessive trait.
Amer. J. Hum. Gen., 12, 323, 1960.
- 120- PEILLON, F. & coll.
Triple syndrome infantile ; insuffisance surrénale, hypoparathyroïdie et moniliase.
Ann. Med. Int., 121, 231, 1970.
- 121- PERLMUTTER & coll.
Idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease.
Amer. J. Med., 1956, 21, 634.
- 122- POLONOVSKI, Cl. & FRANCOIS, R.
Physiologie des parathyroïdes et exploration biochimique du syndrome d'hypoparathyroïdie.
17ème Congrès Association Pédiatres Langue Française, 1,9, 1959, éd. Déhan.

123- POTTS ,J.T. & coll.

Radioimmuno assay of polypeptide hormones in Advances in international medicine,
13, 183, 1967.

124- QUICHAUD, J. & coll.

Syndrome candidose, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale idiopathique
chez un garçon de 10 ans, considérations nosologiques et étiopathogéniques.
Ann. endocr., 30, 682, 1969.

125- QUINTO, M.Q., LEIKIN, S.L. & HUNG, W.

Pernicious anemia in a young girl associated with idiopathic hypoparathyroidism, familial Addison's disease and moniliasis.
J. Pediat., 67, 241, 1964.

126- RASMUSSEN, H. & coll.

The relationship between vitamin D and parathyroid hormone.
J. Clin. Invest., 42, 967, 1963-a
42,1940, 1963-b

127- REISNER, D.J. & ELLSWORTH , R.M.

Coexistent hypoparathyroidism and pernicious anaemia in a young girl.
Ann. Intern. Med., 43, 1116, 1955.

128- REZZA, E.

Tetania ed emorragie delle paratiroidi nei primi mesi di vita.
Minerva Paediat., 10, 1022, 1958.

129- RHYNE, J.L. & CARRIKER, F.R.

Idiopathic hypoparathyroidism and bilateral congenital glaucoma in the neonatal period.
Pediatrics, 18 , 448, 1956.

130- RICHTER, P.L. & CHUTORIAN, A.B.

Familial hypoparathyroidism. Case reports and a review of literature.
Neurology, 18, 75, 1968.

- 131- ROBINSON, M., FERGUSON, C. & FLAKE, C.
Aberrant parathyroid and thymus in the pharynx.
A.M.A. Arch. Otolaryng., 69, 312, 1959.
- 132- ROYER, P., LESTRADET, H. & HELLUIN de MENIBUS, C.
Lessyndromes d'insuffisance parathyroïdienne sans hypoparathyroïdie anatomique.
XVIIème Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française, 1959.
T. 1, p. 311, Dehan éd.
- 133- ROYER, P. , LESTRADET, H. & coll.
L'épreuve de phosphodiurèse provoquée par la parathormone et le diagnostic de la pseudohypoparathyroïdie chez l'enfant.
Rev. franç. Etud. Clin. & Biol., 4, 1007, 1959.
- 134- SALET, J., POLONOVSKI, Cl. & coll.
Tétanie hypocalcémique récidivante par hypomagnésémie congénitale.
Arch. franç. Pediat., 23, 749, 1966.
- 135- SALVESEN, H.A. & BOE, J.
Idiopathic hypoparathyroidism. Observations on two cases, one complicated by moniliasis and idiopathic steatorrhea and one with unusual degree of calcium depositions in bones.
Acta endocrin., 14, 214, 1953.
- 136- SALVESEN, H.A & BOE, J.
Osteomalacia in sprue.
Acta med. scand. 146, 290, 1953.
- 137- SAND, T. & coll.
Chronischer idiopathischer hypoparathyroïdismus mit moniliasis.
Helv. Paediat. Acta, 11, 653, 1956.
- 138- SCHULMAN, J.L. & RATNER, H.
Idiopathic hypoparathyroïdism with bony demineralisation and cardiac decompensation.
Pediatrics, 16, 848, 1955.

- 139- SCHWARZ, G. & BAHNER, F.
Die Genetik des Pseudohypoparathyreoidismus und des Pseudo-pseudohypoparathyreoidismus.
Med. Wschr., 88, 240, 1963
- 140- SERINGE, P. & TOMKIEWICZ, S.
La dystrophie d'Albright, pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme de cet auteur.
Sem. Hop. Paris, 33, 1092, 1957.
- 141- SIMPSON
Dermatologic changes in hypocalcemia.
Brit. J. Derm., 66, 1, 1954.
- 142- SINGLETON, E.B. & TENG, C.T.
Pseudohypoparathyroidism with bone changes simultaning hyperparathyroidism.
Report of a case.
Radiology, 78, 388, 1962.
- 143- SJOBERG, K.H.
Moniliasis an internal disease ? 3 cases of idiopathic hypoparathyroidism
with moniliasis steatorrhea-primary amenorrhea-pernicious anemia.
Acta Med. Scand., 179, 157, 1966.
- 144- SOLOMON, I. & BLIZZARD, R.
Autoimmune disorders of endocrine glandes.
J. Ped., 63, 1021, 1963.
- 144bis- SPANGER J. & ROHWEDDER J. Zur Genetik der osteodystrophia hereditaria Albright
Med. Welt., 2308, 1965.
- 145- STEINBERG H. & WALDRON, B.
Idiopathic hypoparathyroidism analysis of 52 cases, including report of newcase.
Medicine, 31, 133, 1952.
- 146- STICKLER, G.B. & coll.
Moniliasis, steatorrhea, diabetes mellitus, cirrhosis, gallstones and hypoparathyroidism in a 10-year-old-boy- clinical rounds from the Mayo clinic and Mayo Foundation.
Clin. Ped., 4, 276, 1965.

- 147- SUTHERLAND, E.W.
On the biological role of cyclic A.M.P.
J.A.M.A., 214, 1281, 1970
- 148- SUTPHIN, A., ALBRIGHT, F. & Mac CUNE, D.J.
Five cases (three in siblings) of idiopathic hypoparathyroidism associated with moniliasis.
J. Clin. Endocr., 3, 625, 1943.
- 149- SWEETNAM, W.P.
Juvenile familial endocrinopathy.
Lancet, 1, 463, 1966.
- 150- SZCZEPANSKA, I. & SAPIECKA, J.
Addison's disease with hypofunction of the parathyroid glands.
Arch. Dis. Childh., 34, 498, 1959.
- 151- TAITZ, L.S., ZARATE-SALVADOR, G. & SCHWARTZ, E.
Congenital absence of the parathyroid and thymus glands in an infant.
(III and IV pharyngeal pouch syndrome)
Pediatrics, 38, 412, 1966.
- 152- TALBOT, N.B., BUTLER, A.M. & MAC LACHLAN, E.A.
Effect of testosterone on mineral nitrogen and carbohydrate metabolism of girl with Addison's disease.
J. Clin. Endocr., 22, 583, 1943.
- 153- TALBOT, N.B. & SOBEL, E.H. & coll.
Functional endocrinology from birth through adolescence. Cambridge (Mass.)
Harvard University Press, 1952, p.200.
- 154- TALLQVIST, G. & GRAHAM, B.
Aberrant thymus associated with parathyroid
APM Scand., 67, 354, 1966.

- 155- TASHJIAN, A.H., FRANTZ, A.G. & LEE, J.B.
Pseudohypoparathyroidism. Assays of parathyroid hormone and thyrocalcitonin.
Proc. Amer. Acad. Sci., 56, 1138, 1966.
- 156- TAYBI, H. & KEELE, D.
Hypoparathyroidism : a review of the literature and report of 2 cases in sisters, one with steatorrhea and intestinal pseudo-obstruction.
Amer. J. Roentgenol., 88, 432, 1962.
- 157- THORPE & HANDLEY, H.E.
Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in child aged $4\frac{1}{2}$.
Amer. J. Dis. Child., 38, 328, 1929.
- 158- TURNER, R.W. & TAKAMURA, T.
Pseudohypoparathyroidism with hypothyroidism.
Ann. Intern. Med., 56, 276, 1962.
- 159- VAN DER WERFF TEN BOSCH, J.J.
The syndrome of brachymetacarpal dwarfism with and without gonadal dysgenesis.
Lancet, 1, 7063, 1959.
- 160- VISAKORPI, J.K. & GERBER, M.
Hypoparathyroidism with steatorrhoea and some features of pernicious anemia in a 5 year old girl.
Ann. Paed. Fenn., 9, 128, 1963.
- 161- WAGNER, R.
The syndrome of chronic hypoparathyroidism, Addison's disease and superficial moniliasis.
Exp. Med. Surg., 18, 157, 1960.
- 162- WHITAKER, J. & coll.
The syndrom of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis.
J. Clin. Endocr., 16, 1374, 1956.

163- WILKINS, W.

The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence.
Springfield, Illinois. Charles C. Thomas. 3rd ed., 1965.

164- WILLIAMS, E. & WOOD, C.

The syndrome of hypoparathyroidism and steatorrhoea.
Arch. Dis. Childh., 34, 302, 1959.

165- WINER, N.S.

Hypoparathyroidism of probable encephalopathic origin.
J. Clin. Endocr., 5, 86, 1945.

166- WINNACKER, J., BECKER, K. & MOORE, C.

Pseudohypoparathyroidism

and selective deficiency of thyrotropin : an interesting association.

Metabolism, 16, 644, 1967.

167- YONIS, Z. & coll.

Primary hypoparathyroidism in an infant. Hypoplastic aberrant parathyroid glands in the pharyngeal submucosa.

Amer. J. Dis. Child, 104, 307, 1962.

168- ZISMAN & coll.

Studies in pseudohypoparathyroidism. Two new cases with a probable selective deficiency of thyrotropin.

Amer. J. Med., 46, 464, 1969.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
<u>CHAPITRE I : OBSERVATIONS</u>	10
- Observation I	11
- Observation II	21
- Résumé des observations	26
<u>CHAPITRE II : ELEMENTS DU DIAGNOSTIC</u>	28
- I- <u>Manifestations cliniques</u>	29
A- Liées à l'hypocalcémie	29
B- Peau et phanères	31
C- Squelette	32
D- Moniliase	33
II- <u>Syndrome biologique</u>	34
A- Calcémie et phosphorémie	34
B- Parathormone	34
C- Signes divers	35
D- Epreuves dynamiques	35
III- <u>Réponse au traitement</u>	37
A- Tétanie aiguë	37
B- Traitement au cours de l'hypoparathyroïdie chronique	37

<u>CHAPITRE III- ASSOCIATIONS MORBIDES</u>	39
I- <u>Associations de l'hypoparathyroïdie vraie idiopathique.</u>	40
A- Autres insuffisances endocriniennes	40
B- Stéatorrhée	46
C- Anémie pernicieuse	46
D- Hypo-hyperparathyroïdie et hypoparathyroïdie avec hypercalciurie	47
E- Associations diverses	48
F- Syndrome de Di George	50
II- <u>Associations de la pseudohypoparathyroïdie et de la pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie</u>	52
A- Association à des atteintes endocriniennes	52
B- Pseudo-hypoparathyroïdie et stéatorrhée	56
C- Ostéochondrodystrophie	57
D- Pseudo-hypoparathyroïdie et moniliasés	57
<u>CHAPITRE IV- ETIOLOGIE ET CLASSEMENT DE LA PSEUDO6HYPOPARATHYROIDIE ET DES HYPOPARATHYROIDIES</u>	58
I- <u>La pseudo-hypoparathyroïdie</u>	59
A- La dystrophie d'Albright, maladie familiale groupant pseudo-hypoparathyroïdie et pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie	59
B- Physiopathologie de la pseudo-hypoparathyroïdie..	60
II- <u>Les hypoparathyroïdies</u>	64
A- La classification de V. Peden	65
B- Hypoparathyroïdies d'origine génétique	66
C- Hypoparathyroïdies par trouble du développement embryonnaire.....	77
D- Hypoparathyroïdies acquises	79
E- Hypoparathyroïdies cryptogénétiques. Hypoparathyroïdies et processus auto-immunitaires	80

CONCLUSIONS	84
BIBLIOGRAPHIE	87

--oOo--

